

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin im Klinikum Westend
(Direktor: Professor Dr. G.A. Neuhaus)

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN INTRAVASALEN VOLUMENEFFEKT, DIE VERWEILDAUER UND AUSSCHIEDUNG VON INAKTIVER UND RADIOAKTIVER (J 131) GELATINE

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Nanna Kuhn
aus Lindow/Mark

1971

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin im Klinikum Westend
(Direktor: Professor Dr. G. A. Neuhaus)

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN INTRAVASALEN VOLUMENEFFEKT, DIE VERWEILDAUER UND AUSSCHIEDUNG VON INAKTIVER UND RADIOAKTIVER (J 131) GELATINE

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Nanna Kuhn
aus Lindow/Mark

Referent : Priv.Doz.Dr.med.W. Schwartzkopff
Korreferent : Professor Dr.med.M. Schwab



Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 4. Juni 1971

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
METHODIK	11
ERGEBNISSE	14
Verhalten des Plasma- und Blut- volumens nach Haemaccel H-Infusion beim alten Menschen	14
Verhalten von Hämatokrit und Gesamteiweiß	17
verweildauer von Haemaccel H in der Blutbahn	17
Ausscheidung über die Niere	21
Extravasale Verteilung von Haemaccel H	24
Einfluß der Haemaccel H-Infusion auf die Nierenfunktion	25
Natrium- und Kaliumausscheidung	25
Verhalten von Haemaccel H bei chro- nisch nierenkranken Patienten	29
Haemaccel H-Ausscheidung mit dem Urin bei Nierenkranken	33
Übertritt von Haemaccel H in die Extra- cellulärflüssigkeit	35
Verhalten von Hämatokrit und Gesamt- eiweiß	39
Einfluß der Hämodialyse auf die Ver- weildauer von Haemaccel H in der Blut- bahn	41
verteilung und Ausscheidung von J 131 Haemaccel bei Normalpersonen	46
Verteilung und Ausscheidung von J 131 Haemaccel bei chronisch Nierenkranken	54
verteilung und Organablagerung von J 131-Gelatine beim Kaninchen	64

	Seite
DISKUSSION	73
ZUSAMMENFASSUNG	83
LITERATUR	86

EINLEITUNG

=====

Die häufigste Indikation zur Anwendung von Plasmaersatzlösungen ist der Schock. Pathophysiologisch ist der Schock eine akute hämodynamische Störung, die sich in einem Mißverhältnis zwischen der für den gesamten Kreislauf zur Verfügung stehenden Blutmenge und der Gefäßweite ausdrückt. Der Schock kann ausgelöst werden durch akute Blutverluste, Toxineinschwemmungen in die Blutbahn oder Verbrennungen. Es kommt zu einer Verminderung des venösen Rückstroms zum Herzen und dadurch zu einer Verminderung des Herzminutenvolumens. Abzugrenzen ist der cardiogene Schock, bei dem das Volumen normal, aber das Herzzeitvolumen infolge Herzinsuffizienz erniedrigt ist. Durch Steigerung der Herzfrequenz, Vasokonstriktion, Tonuserhöhung der Kapazitätsgefäße und Einstrom von Gewebswasser verursacht der Organismus diesen intravasalen Volumenmangel zu kompensieren. Der Flüssigkeitseinstrom aus dem Gewebe hängt dabei vom Hydratationszustand des Patienten und von der Geschwindigkeit des intravasalen Volumenverlustes ab. So fanden MOORE u.Mitarb.(1963), LISTER u.Mitarb.(1963), SKILLMANN u.Mitarb. (1967) sowie SCHWARTZKOPFF u.Mitarb.(1968) nach größeren Aderlässen auch einen größeren Einstrom von Extravasalflüssigkeit in die Blutbahn bis zu 100 ml/Std., der aber mit der Zeit abnahm und bei geringeren Blutverlusten kleiner war. Dieser Einstrom von Extracellulärflüssigkeit reicht aber zur Kompensierung des intravasalen Volumenverlustes oft nicht aus. Durch Vasokonstriktion, vor allem in Haut, Nieren und Splanchnicus-Gebiet (PRICE u.Mitarb.,1966) versucht der Organismus über eine sogenannte Zentralisation des Kreislaufs eine Bedarfspertfusion von Herz und Gehirn aufrechtzuerhalten. Bei größeren Blutverlusten

von mehr als 20 % der Gesamtblutmenge sind jedoch diese Kompensationsvorgänge ungenügend. Trotz Zunahme der Herzfrequenz ist das effektive Herzminutenvolumen vermindert. Im weiteren Verlauf des Schocks kommt es durch eine verlangsamte Strömungsgeschwindigkeit und Eröffnung von arteriovenösen Kurzschlüssen zur Sludge-Bildung im Kapillargebiet, zu Prästasen, Stasen und zur Mikrothrombenbildung. Die insgesamt verminderte Gewebsdurchblutung führt schließlich zur Hypoxidose und metabolischen Azidose. Diese Mikrozirkulationsstörungen beeinflussen den weiteren Schockablauf ganz wesentlich. Aus den hypoxischen Zellen treten toxisch wirkende Stoffe in den Kreislauf über, die eine Vasodilatation bewirken und schließlich zum Erliegen des Kreislaufs, zu einem irreversiblen Schock, führen können.

Die Sicherung der Kapillar- und damit der Gewebsdurchblutung stellt somit ein zentrales Problem schwerer und länger dauernder Schockzustände dar. Entscheidend ist die möglichst rasche Volumensubstitution und nicht, wie früher gefordert wurde, die Anwendung peripherer Kreislaufmittel. In erster Linie kommt es auf den Ausgleich des Volumendefizits und sekundär auf den Ersatz der Erythrozyten an (WOLLHEIM u. SCHNEIDER, 1958). Die Gabe von Plasmasubstituenten soll auch die Blutviscosität vermindern und durch eine Mehrperfusion der Organe die gestörte Mikrozirkulation beseitigen.

Blut ist immer dann zu verwenden, wenn der Blutverlust mehr als 20 - 30 % der Gesamtblutmenge beträgt. Die Zufuhr von Vollblut ist das geeignetste und zuverlässigste Mittel. Es ersetzt die verloren gegangenen wasserbindenden Proteine und die Sauerstoffüberträger, es beeinflusst aber nicht das Herzzeitvolumen und damit die Hämodynamik,

weil die Blutviscosität nicht gesenkt wird (RITTMAYER, 1968; HORATZ u. RITTMAYER, 1969). Die Transfusion von Vollblut ist darüber hinaus auch nicht ganz komplikationslos. Blutkonserven haben nur eine begrenzte Haltbarkeit. Sie stehen bei Großkatastrophen oft nicht in ausreichendem Maße zur Verfügung. Durch das Austesten von Spender- und Empfängerblut verstreicht auch oft wertvolle Zeit. Konservenblut begünstigt aus den oben erwähnten Gründen die Sludge-Bildung. Das Mortalitätsrisiko nach Bluttransfusionen wird mit 0,1 - 1,0 % angegeben (GRUBER, 1968). Als hauptsächliche Ursachen sind falsche Blutgruppenbestimmungen und Serumhepatitis anzuschuldigen. Nach PREUNER (1962) ist mit einer Serumhepatitis nach Bluttransfusion bis zu 2 % der Empfänger zu rechnen. Auch besteht durch wiederholte Transfusionen die Gefahr einer Sensibilisierung und einer Kaliumintoxikation. Bei alten Konserven oder in der Kälte tritt Kalium aus den Erythrozyten aus. Die Kaliumkonzentration im Plasma der Blutkonserven ist dann zu hoch, was bei rascher Infusion zur Erhöhung der Serumkaliumkonzentration und zum Herzstillstand des Empfängers führen kann. Aus den genannten Gründen sollte eine Bluttransfusion nur bei strengster Indikationsstellung erfolgen. Überhaupt sollte in der Klinik bei jeder therapeutischen Maßnahme auch der Preis eines Pharmakons mit berücksichtigt werden. Im Gegensatz zu Ersatzlösungen (500 ml Macrodex = 11,56 DM, 500 ml Rheomacrodex = 17,56 DM, 500 ml Haemaccel = 12,67 DM) kosten 500 ml Blut ohne Berücksichtigung von Blutgruppenbestimmungen (= 12,00 DM) 45.00 DM.

Für die Notfallsituation und den Ausgleich eines kleinen bis mittleren Blutverlustes eignen sich Plasmasubstitutionslösungen, an die man folgende Anforderungen stellt:

1. Eine sofort einsetzende und genügend lange, d.h. bis zur Stabilisierung des Kreislaufs durch Autoregulation, anhaltende Wirkung.

2. Die Plasmaersatzmittel müssen sich anderen Körperfunktionen gegenüber neutral verhalten.
3. Sie dürfen keine toxischen oder antigene Eigenschaften haben.
4. Sie dürfen nicht in den Blutgerinnungsmechanismus eingreifen.
5. Sie sollen weder durch Lagerung noch durch Temperatureinwirkungen verändert werden.
6. Der pH der Lösungen sollte nicht zu stark im sauren Bereich liegen und damit die im Schock infolge der metabolischen Azidose schon verminderte Pufferkapazität des Serums noch reduzieren.
7. Die Lösungen dürfen keine die Nierenfunktion einschränkende Wirkung haben, da für den Mineralhaushalt und für die Beseitigung harnpflichtiger Substanzen eine ausreichende Diurese von wesentlicher Bedeutung ist.

Kristalloide Lösungen werden sehr schnell aus der Blutbahn eliminiert. Sie treten ins Gewebe über und bewirken dadurch keinen intravasalen Volumenersatz (SCHWARTZ-KOPFF, 1961). Durch Infusion reiner Elektrolytlösungen (Ringerlösung, physiologische Kochsalzlösung, Tyrode - lösung) ist es nur möglich, Elektrolyt- und Wasserverluste der Extracellulärflüssigkeit auszugleichen. In diesem Zusammenhang ist das STARLING'sche Gesetz (1896) zu verwerten, das besagt, daß der Flüssigkeitsaustausch zwischen Kreislauf und Gewebe vom hydrostatischen und kolloidosmotischen Druck abhängig ist. Bei hypotonen Kreislaufsituationen strömt meist noch Flüssigkeit per diffusionem ins Gewebe ab, insbesondere dann, wenn durch Proteinverluste der kolloidosmotische Druck reduziert ist. Im Schock wären daher Plasmaproteine der physiologische Ersatz, insbesondere Albumine mit ihrem hohen Wasserbindungsvermögen. Dem steht aber der Preis und die

Tatsache entgegen, daß Humalalbumin ebenfalls rasch die Blutbahn verläßt. Auch ist es nicht für längere Zeit lagerungsfähig.

In der Klinik werden deshalb zum intravasalen Volumen - ersatz folgende kolloidale Lösungen verwandt: nieder- und hochmolekulares Dextran (Rheomacrodex und Macrodex), früher das Polyvinylpyrrolidon (Periston) und derzeit Gelatinederivate (Haemacel, Plasmagel, Gelifundol).

Es lag nahe, Gelatine als Ausgangssubstanz für den Aufbau eines Plasmaersatzmittels zu verwenden, weil Gelatine als Polypeptid der gleichen Stoffklasse entstammt wie die natürlichen Träger des kolloidosmotischen Druckes im Organismus. Über die Anwendung von Gelatinelösung als Plasmasubstitutent bei Menschen hat erstmals HOGAN (1915) berichtet. Die volumenauffüllende Wirkung entsprach den Erwartungen. Die damals benutzten Lösungen waren jedoch schlecht sterilisierbar, nicht allergenfrei und bei Zimmertemperaturen in einem festen Aggregatzustand, so daß sie in dieser Form für die Klinik ungeeignet waren. 1951 entwickelten CAMPBELL u. Mitarb. und TOURTELOTTE u. WILLIAMS (1958) Verfahren zur Herstellung von Gelatinederivaten, die auch bei Zimmertemperatur flüssig bleiben.

Gelatine ist ein Abbauprodukt des Kollagens. Kollagen baut sich aus drei Peptidketten auf, die ein Molekulargewicht von je 100 000 bis 120 000 haben. Die drei assoziierten Ketten sind hinsichtlich Länge und Primärstruktur wahrscheinlich nicht identisch. Aus jungem Kollagenmaterial lassen sich mit geeigneten Lösungsmitteln diese trimeren Teilchen mit einem Molekulargewicht von 300 000 bis 360 000 undenaturiert extrahieren. Die Überführung des praktisch unlöslichen Kollagens geschieht in zwei Schritten: Zunächst einer alkalischen Vorbehandlung bei

niedriger Temperatur ("Äscherung" meist mit Ca(OH)_2). Dabei tritt eine hydrolytische Spaltung des Kollagens vor allem an den Esterbindungen ein. Die dabei entstehenden Polypeptide werden ausgeschmolzen, d.h. sie werden mit heißem Wasser behandelt und in Lösung gebracht. Hierbei erfolgt eine starke Veränderung der Molekülform des Kollagens. Aus dem schraubenförmig angeordneten Kollagenmolekül wird das typisch gestreckte Gelatinemolekül mit einem Molekulargewicht von etwa 100 000. Das Gelatinemolekül geliert unterhalb einer kritischen Temperaturgrenze (30°C). Um den Gelierpunkt zu erniedrigen und um ein günstiges Viscositätsverhältnis zu erreichen, muß das lineare Molekül in eine verzweigte Kette überführt werden (NITSCHMANN u.STOLL, 1969).

Heute werden drei verschiedene Methoden hierfür verwendet:

1. Abbau des Gelatinemoleküls bis zu einer Größe von etwa 25 000 und darunter und anschließende Vernetzung des Moleküls mit dem Dialdehyd Glyoxal (Gelifundol).
2. Abbau des Gelatinemoleküls in etwa gleich große Maße und Succinylierung der so gewonnenen Bruchstücke mit Bernsteinsäureanhydrid (Plasmagel).
3. Abbau bis zu einer Molekülgröße von etwa 8 000 bis 10 000 und anschließende Vernetzung der gewonnenen Peptidbruchstücke mit Hexamethylen-diisocyanat (Haemaccel).

Das bifunktionelle Isocyanat kann sich mit zwei verschiedenen Peptidketten unter Bildung von Harnstoffbrücken verbinden und so eine intercatenare Verknüpfung herstellen.

Diese Reaktion kann sich mehrfach wiederholen. Durch Variation von Art und Menge des Diisocyanats besteht die Möglichkeit, Molekülgröße und Vernetzungsgrad und damit die physiologischen Eigenschaften des Endproduktes weitgehend zu beeinflussen. Eine Messung des Molekulargewichtes ergab, daß in der Haemaccel-Lösung 90 % der Moleküle ein Molekulargewicht von 5 000 bis 50 000 haben, wobei die Mehrheit dieser Moleküle ein Molekulargewicht von 20 000 bis 35 000 hat (SCHÖNE, 1969).

Bei der Vernetzung von 2 - 3 Peptidketten erhalten die Moleküle eine globuläre Struktur, die der Molekülform des Albumins sehr ähnlich ist (SCHMIDT-THOMÉ u.Mitarb., 1962). Das Molekül hat schwach anionischen Charakter, so daß keine Bindung ans Albumin erfolgen kann. Die Spaltung des Haemaccel-Moleküls ist durch Hydrolyse an allen CO-NH-Gruppen möglich und zwar unter Bildung von Aminosäure, Amin und CO. Auf keiner Stufe der Spaltung entsteht Harnstoff. Biochemische Untersuchungen haben gezeigt, daß diese Spaltung durch Gewebsfermente (Trypsin, Kathepsin und Plasmin) erfolgen kann (SCHMIDT-THOMÉ u.Mitarb., 1962). Als alleiniger Aminosäureträger kommt jedoch Haemaccel nicht in Frage, da es nicht alle essentiellen Aminosäuren enthält. In der Gelatinelösung überwiegen die neutralen Aminosäuren wie Glycin, Alanin, Prolin und Hydroxyprolin.

Haemaccel zeigt eine gute Verträglichkeit, es wurden bisher keine toxischen oder allergischen Nebenwirkungen beschrieben (HAVERS u.Mitarb., 1962; MOELLER u.SYKODES, 1962; MUSCHAWECK u.BENOIT, 1962; SCHERER u.WUNSCH, 1963). Haemaccel hat keinen Antigencharakter, sondern entspricht in seinem Verhalten eher einem Hapten (SCHWICK u.FREUND, 1962). Die fehlende Antigenität wird auf den Mangel an Tyrosin und Tryptophan zurückgeführt (SCHWICK u.HEIDE, 1969). Histologische und biochemische Untersuchungen ga-

ben keinen Anhalt für eine Speicherung in Leber, Niere, Lunge und Herzmuskel, auch wurden keine pathologischen, irreversiblen Veränderungen in den Parenchymzellen dieser Organe gefunden (KIEF, 1969; MUSCHAWECK u.BENOIT, 1962). Haemaccel zeigt keinen Einfluß auf die Blutgruppendiagnostik (ANDREUCCI, 1963), die Blutgerinnungsfaktoren, die Thrombozytenzahl und deren Aggregation (BRINKMANN u. KELLERMANN, 1963; EICHLER u.Mitarb., 1969; FISCHER, 1969; FROESCHLIN, 1962; GRAF u.Mitarb., 1963; KILIAN, 1963; MÜLLER, 1969).

Da Haemaccel eine relativ kurze Verweildauer in der Blutbahn zeigte (HAVERS u.Mitarb., 1962; PATTONO u.Mitarb., 1963), wurde von der Klinik angeregt, ein Haemaccelmolekül herzustellen, dessen mittleres Molekulargewicht größer ist als das des bisher handelsüblichen. Die Verweildauer eines Moleküls im Kreislauf ist von dem Molekulargewicht, der Molekülform und vom Radius des Moleküls abhängig. Sphärokolloide verlassen bei größerem Molekulargewicht leichter die Blutbahn als sperrige, elliptische Fadenmoleküle. Der Durchtritt der Kolloide durch Kapillarmembranen hängt auch von ihren elektrophysikalischen Eigenschaften ab. Die Firma Hoechst stellte für diese Untersuchungen eine Haemaccel-Präparierung unter dem Namen Haemaccel H zur Verfügung, dessen M_n im Gegensatz zum handelsüblichen Haemaccel ($M_n = 24\,500$) bei $30\,000$ liegt.

In der vorliegenden Arbeit soll zu folgenden Fragen Stellung genommen werden:

1. Wie verhält sich das Plasma- und Blutvolumen nach einer Haemaccel-H-Infusion?
2. Wie ändern sich zeitlich Hämatokrit und Gesamteiweiß nach der Infusion?

3. Wie lange verweilt Haemaccel H in der Blutbahn, und mit welcher Geschwindigkeit wird es über die Nieren ausgeschieden?
4. Welchen Einfluß hat eine Haemaccel H-Infusion auf die Nierenfunktion (Diurese, endogene Kreatininclearance, osmolare Clearance, freie Wasserclearance) und die Natrium- und Kalium-Ausscheidung?

Aufgrund der guten Verträglichkeit von Haemaccel bei Nierenkranken (MERTZ, 1963; MOELLER u.SYKODES, 1962; ROSSANO, 1963) schien es sinnvoll, Haemaccel H auch bei Patienten des Hämodialyseprogramms anzuwenden und zu untersuchen, ob durch Auffüllen der Spulen mit Haemaccel H Blut eingespart und der intravasale Flüssigkeitsverlust während der Dialyse durch Haemaccel H ausgeglichen werden kann. Die Kenntnis der Verweildauer eines "Fremdkolloids" bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist darüber hinaus von wesentlicher Bedeutung, weil durch gehäufte Infusionen von Fremdkolloiden bei eingeschränkter Nierenfunktion eine Anreicherung derselben im Blutserum und Organismus erfolgen könnte. Auch ist bekannt, daß Dextrane bei Schockpatienten und im Tierversuch bei Nierenarterienstenosen zur irreversiblen Schockniere führen können. Im Tubuluslumen kann es infolge Konzentrierung zur Stase und schließlich zur Anurie kommen (BIRKE u.Mitarb., 1966; DANIEL u.Mitarb., 1966; MAILLEUX u.Mitarb., 1967; MORGAN u.Mitarb., 1966; NIALI u.Mitarb., 1966). Es ist daher von Interesse, gerade auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz den Volumeneffekt und die Verweildauer von Haemaccel H im Kreislauf und im Organismus zu untersuchen. Bei chronisch Nierenkranken sollen die Fragen 1 - 4 ebenfalls bearbeitet werden, wobei zusätzlich zur Frage der Kumulation von Haemaccel H nach Mehrfach-Infusionen Stel-

lung genommen werden soll.

Da bei diesen Nierenkranken teilweise keine Urinausscheidung mehr bestand, im Serum aber ein Haemaccel H - Schwund nachgewiesen werden konnte, wurde mit J 131 - Haemaccel untersucht, ob bei Patienten mit Niereninsuffizienz radioaktives Haemaccel vermehrt mit dem Stuhl ausgeschieden wird. Diese Untersuchungen über Verteilung und Ausscheidung von J 131-Haemaccel wurden auch bei Personen mit normaler Nierenfunktion durchgeführt, um Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen in der Haemaccel-Ausscheidung über den Darm herauszufinden.

Ferner erhielten vier Kaninchen zur Feststellung der Verweildauer, der Ausscheidung über Niere und Darm und der Ablagerung von Gelatine in den Organen J 131-Haemaccel mit einem Mn von 24 500.

METHODIK

Gelatine-Konzentration in Serum und Urin

Die Konzentration von Gelatine in Serum und Urin wurde durch die quantitative Bestimmung von Hydroxyprolin ermittelt. Diese Aminosäure kommt normalerweise weder im Serum noch im Urin vor. In der Gelatine ist sie zu 14,5 % enthalten (NITSCHMANN u.STOLL,1969). Da der Abbau von Hydroxyprolin durch den Organismus unbedeutend ist, kann man durch die Bestimmung dieser Aminosäure die Gelatine-Konzentration in Serum und Urin ermitteln. Hydroxyprolin läßt sich in Serum und Urin durch die von STEGEMANN (1958) angegebene Methode nachweisen. Es wurden Doppelbestimmungen durchgeführt, die Meßgenauigkeit dieser Methode liegt bei ± 5 %.

J 131-Gelatine

Die J 131-Gelatine wurde in 2 ml Serum, Urin oder im Stuhl gemessen, der nach Homogenisierung auf ein Volumen von 1 000 ml gebracht wurde.

Meßgerät: Autowell der Firma Picker.

Blutvolumen

Das Plasmavolumen wurde mit J 125-Albumin in einer Dosis von 5 - 10 μ C bestimmt. 10,30 und 60 min nach der Injektion wurde Blut entnommen. Die Messung der Gammastrahlen erfolgte mit dem automatischen Probenwechsler der Firma Picker in 2 ml Serum.

In einigen Fällen wurde die Volumenbestimmung mit dem Farbstoff Evansblue durchgeführt. Die Blutabnahmen er -

folgten wie nach der Gabe von J 125-Albumin. Die Farbstoffkonzentration wurde im Serum bei 620 nm gemessen. Die Bestimmung des Plasmavolumens erfolgte nach Abzug eines Leerwertes über einen Vergleichsstandard (% Dosis pro 1):

$$\frac{\text{Extinktion Standard x 100}}{\text{Extinktion Probe}}$$

Das mit radioaktivem Albumin gemessene Plasmavolumen zeigte eine weitgehende Übereinstimmung mit demjenigen der Evansbluemethode. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch WOLLHEIM (1957).

Der Hämatokrit wurde mit Wintrobe Röhrchen bei 3 000 RPM pro 30 min gemessen.

Das Blutvolumen wurde aus venösem Hämatokrit (Hämatokrit x 0,96) und Plasmavolumen berechnet:

$$\text{Blutvolumen} = \frac{\text{Plasmavolumen 1}}{1 - \text{HK.}}$$

Gesamteiweiß

Das Gesamteiweiß wurde mit der Biuret-Methode bestimmt.

Elektrolyte

Natrium und Kalium wurden in Serum und Urin mit dem BECKMAN-Flammenphotometer gemessen.

Osmolarität

wurde mit dem FISKE-Osmolarimeter bestimmt.

Serumkreatinin

Methode POPPER-MANDEL-MEYER

Renale Clearance

Die renale Clearance von Haemaccel H wurde bei fallendem Plasma-Spiegel und der Urinausscheidung, die Kreatinin- und die osmolare Clearance nach der VAN SLYKE'schen Formel berechnet.

Die Bestimmung des osmotisch freien Wassers erfolgte nach der Formel: Urinausscheidung (ml/min) - osmolare Clearance (ml/min) = freie Wasserclearance (WESSON u. ANSLOW, 1952). Bei Harnkonzentrierung ist die freie Wasserclearance negativ, bei Harnverdünnung positiv.

Für das Haemaccel H wurde außerdem die Totalclearance aus Abstromrate ($K = 0,693/T_2$) und Haemaccel-Gesamtverteilungsvolumen ermittelt.

ERGEBNISSE

Verhalten des Plasma- und Blutvolumens nach Haemaccel H-Infusion beim alten Menschen

In diesem Abschnitt wird das Verhalten des Plasma- und des Blutvolumens nach Infusion von 1 000 ml Haemaccel H untersucht. Die Haemaccel-Lösung wurde bei 7 nierengesunden, aber älteren bettlägerigen Menschen innerhalb von 56 ± 4 min infundiert. Eine Stunde vor der Infusion war bei diesen Versuchspersonen das Plasmavolumen mit J 125-Albumin bestimmt worden.

Das Plasmavolumen betrug im Mittel $2,04 \pm 0,54$ l = $34,3 \pm 4,53$ ml/kg Körpergewicht, das Erythrozytenvolumen $1,62 \pm 0,29$ l = $27,6 \pm 4,2$ ml/kg Körpergewicht (Tabelle I). Im Vergleich zu nicht bettlägerigen gleichalterigen Menschen ist das Plasmavolumen mit $34,3$ ml/kg Körpergewicht erniedrigt, ein Befund, der bei bettlägerigen Patienten angetroffen wird. Das Erythrozytenvolumen hingegen ist mit $27,6$ ml/kg Körpergewicht normal. Am Ende der Haemaccel-H-Infusion wurde eine erneute Plasmavolumen-Bestimmung durchgeführt. Das Plasmavolumen zeigte eine Vergrößerung um $540 \pm 137,3$ ml. Diese Volumenvergrößerung bezog sich nur auf das Plasmavolumen, während das Erythrozytenvolumen nach der Infusion keine Abweichung gegenüber dem Ausgangswert zeigte. Nach der 7. und 10. Stunde wurden weitere Plasmavolumen-Bestimmungen vorgenommen. 7 Stunden nach Infusionsbeginn fand sich eine Plasmavolumen-Zunahme von 338 ± 141 ml, und nach 10 Stunden noch eine solche von 239 ± 109 ml (Tabelle II).

Trägt man die Differenzen des Volumenzuwachses zum Ausgangswert halblogarithmisch gegen die Zeit auf, und ermittelt die Zeit, in der der Volumenzuwachs auf die Hälfte absinkt, dann ergibt sich, daß schon am Ende der Infusion,

n	♂	♀	Alter Jahre	Gewicht kg	Größe cm	PLV l ml/kg	Ery Vol l ml/kg	BLV l ml/kg
7	4	3	79,43	58,98	156,5	2,04	1,62	3,66
±1			6,18	5,57	6,93	0,54	0,29	0,42
						34,3	27,6	61,6
						4,53	4,2	7,7

Tabelle I: Daten für das Plasma- und Blutvolumen bei 7 alten Menschen

vor der Infusion		nach Infusionsbeginn 58' ± 4,24'	6h59' ± 23,5'		10 h12' + 21,6'	
PLV + -	2,04 l = 34,3 ml/kg 0,54 4,53	2,59 l = 44,2 ml/kg 0,36 6,37	2,38 l = 40,6 ml/kg 0,36 6,42	2,28 l = 35,5 ml/kg 0,35 4,72		
EryV + -	1,62 l = 27,6 ml/kg 0,29 4,2	1,68 l = 28,5 ml/kg 0,54 6,5	1,67 l = 28,3 ml/kg 0,36 6,7	1,62 l = 27,4 ml/kg 0,44 6,2		
BLV + -	3,66 l = 61,6 ml/kg 0,42 7,7	4,27 l = 71,4 ml/kg 0,85 12,4	4,05 l = 68,6 ml/kg 0,71 11,7	3,88 l = 65,9 ml/kg 0,77 12,4		

Tabelle II: Verhalten des Blutvolumens nach Infusion
von 1 000 ml Haemaccel H beim alten Menschen

d.h. innerhalb einer Stunde, von den zugeführten 1 000 ml Haemaccel ca. 45 % oder 450 ml die Blutbahn verlassen haben (Abb.1). Das in der Blutbahn verbliebene Volumen von 550 ml verschwand aus dem Kreislauf mit einer Halbwertszeit von 7,6 Stunden oder einer Rate von 9,15 %/Std. Wird die Volumenabnahme auf den Zeitpunkt T_0 extrapoliert, dann ergibt sich ein theoretisches Ausgangsvolumen von 600 ml, das pro Stunde um den Betrag von 9,15 % reduziert wird. Von diesem Volumen strömen in der ersten Stunde ca. 55 ml aus der Blutbahn ins Gewebe ab, bzw. sie werden ausgeschieden. In den folgenden Stunden wird bei konstanter Rate aber sich ständig verkleinerndem Plasmavolumen das absolut abströmende Volumen immer kleiner.

Verhalten von Hämatokrit und Gesamteiweiß

Die Änderung von Hämatokrit und Gesamteiweiß kann ebenfalls als Kriterium für den Volumeneffekt der Haemaccel-Infusion herangezogen werden (Abb.2). Hämatokrit und Gesamteiweiß sanken nach der Gelatine-Infusion auf 85 % (Hämatokrit) und 87,65 % (Gesamteiweiß) der Ausgangswerte ab. Bis zur 10. Stunde wurde noch keine Normalisierung von Hämatokrit und Gesamteiweiß gesehen. Der Hämatokrit betrug zu diesem Zeitpunkt 94,12 %, das Gesamteiweiß 96,4 % der Ausgangswerte.

Verweildauer von Haemaccel H in der Blutbahn

Aus dem Plasmavolumen und der Konzentration im Serum läßt sich die im Kreislauf zirkulierende Gelatinemenge errechnen. Die graphische Darstellung der zirkulierenden Gelatinemenge läßt erkennen, daß diese unterschiedlich schnell aus dem Kreislauf eliminiert wird (Abb.3). Die Konzentrationskurve zeigt, ähnlich wie der mit J 125-Albumin gemessene Volumenzuwachs, einen biphasischen Abfall. Im Gegensatz zum Plasmavolumen, das nach Infusion

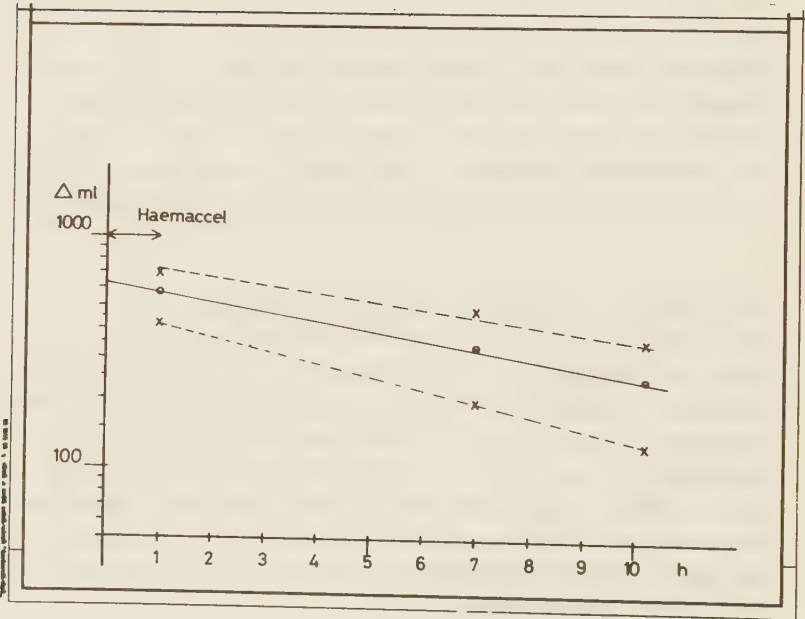


Abb.1: Abnahme des durch Infusion von 1 000 ml Haemaccel H vergrößerten Plasmavolumens auf den Ausgangswert
Halbwertszeit: 7,6 Stunden

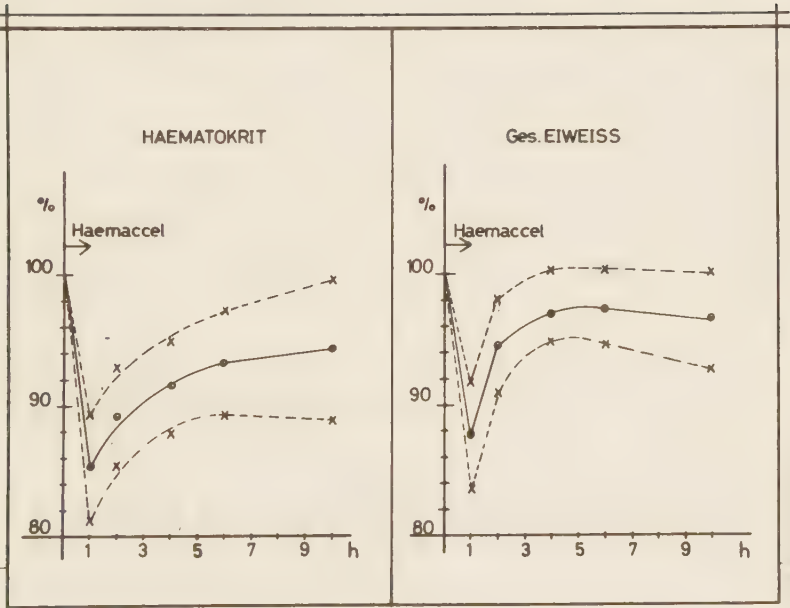


Abb. 2: Änderung des Hämatokrits und des Gesamteiweißes nach Infusion von 1 000 ml Gelatine in % der Ausgangswerte. Hämatokrit: $43,51 \pm 3,13 \%$, Gesamteiweiß: $6,63 \pm 0,49 \%$.

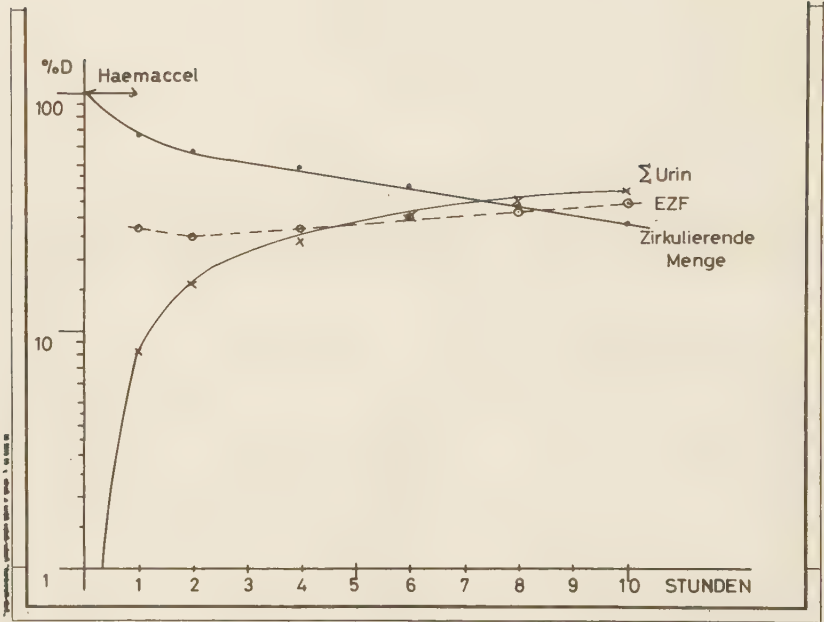


Abb.3: Verteilung und Ausscheidung von Haemaccel H beim alten Menschen in %D.

von 1 000 ml Haemaccel H nach 60 min nur um 550 ml und nicht um 1 000 ml vergrößert wurde, also einen Volumenverlust von 45 % zeigte, betrug der mit der Hydroxyprolinmethode gemessene Gelatineschwund nach 60 min nur 35 %. (Tabelle III). Dieser Unterschied zwischen Volumenschwund und Abnahme der zirkulierenden Gelatinemenge kann methodisch bedingt sein, er kann aber auch mit einem vermehrten Abstrom von Wasser der Infusionsflüssigkeit, das der Gelatine als Lösungsmittel dient, zusammenhängen. Die Gelatine würde danach in geringerer Menge als ihr Lösungsmittel die Blutbahn verlassen. Im Gegensatz zum unterschiedlichen anfänglichen Schwund von Gelatine und Lösungsmittel waren die Halbwertzeiten für den langsamen Volumenabfall und die langsame Gelatine-Elimination zwischen der 1. und 10. Stunde mit 7,6 und 7,4 Stunden etwa gleich groß. Das Lösungsmittel und das Kolloid verlassen die Blutbahn also mit der gleichen Geschwindigkeit.

Ausscheidung über die Niere

Gelatine wird vorwiegend über die Niere ausgeschieden (Abb.3). Im Urin wurden in der ersten Stunde schon 8,04 % der infundierten Dosis wiedergefunden. Der größte Teil (23,22 %) wird innerhalb der ersten vier Stunden nach Infusionsbeginn ausgeschieden. Bis zur 10. Stunde konnten im Urin insgesamt 37,5 % der Dosis wiedergefunden werden (Tabelle III).

Die renale Gelatineclearance, errechnet aus fallendem Plasmaspiegel und Urinausscheidung, betrug während der Infusion $5,28 \text{ ml/min/1,73m}^2$, sie stieg bis zur 2. Stunde auf $7,51 \text{ ml/min/1,73m}^2$ an, um dann bis zur 10. Stunde auf $1,35 \text{ ml/min/1,73m}^2$ kontinuierlich abzufallen (Abb.4). Die Abnahme der Gelatine-Clearance mit der Zeit dürfte darauf zurückzuführen sein, daß anfangs vorwiegend niedermolekulare und leicht permeable, später höhermolekulare aber

nach Infusions- beginn - Stunden	Zirkulierende Menge - % D	Urin % D	Extravasal- raum - % D
1	66,36 ± 5,68	8,04 4,9	27,03 5,4
2	59,78 ± 4,31	15,37 6,46	24,8 5,94
4	48,9 ± 4,52	23,22 6,55	26,9 3,01
6	40,21 ± 5,65	28,8 7,53	29,67 5,36
8	33,5 ± 6,38	34,8 10,28	31,4 7,26
10	27,47 ± 7,57	37,5 7,22	34,6 7,72

Tabelle III: Verteilung von Haemaccel im Organismus
beim alten Menschen

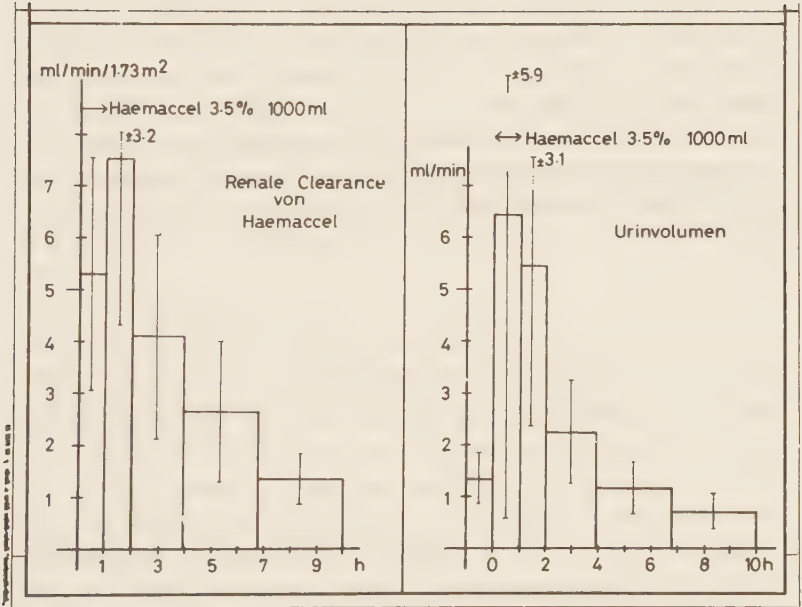


Abb.4: Änderung der renalen Gelatine-Clearance und des Urinvolumens nach Haemaccel H-Infusion

weniger permeable Gelatinemoleküle durch die Glomerulummembranen filtiert werden.

Nach abgeschlossener Verteilung von Gelatine kann aus dem Produkt von Abstromrate und Verteilungsvolumen die Totalclearance berechnet werden. Im Mittel betrug das Verteilungsvolumen 3,65 l, die Abstromrate 9,4 %/h.

Daraus ergibt sich eine Totalclearance von 5,6 ml/min, die anfangs kleiner, aber später größer als die renale Gelatineclearance ist. Eine größere Totalclearance als renale Clearance ist mit einer Ausscheidung von Gelatine nicht nur über die Niere, sondern auch mit einer Ausscheidung über den Darm, mit einem Abstrom ins Gewebe und mit einem verzögerten Rückstrom aus dem Gewebe in die Blutbahn zu erklären. Außerdem geht auch der Abbau in die Totalclearance mit ein.

Extravasale Verteilung von Haemaccel H

Bei bekannter Gelatine-Menge im Urin und im Kreislauf kann die Haemaccel H-Menge berechnet werden, die pro Zeiteinheit aus der Blutbahn ins Gewebe übertritt. Wie die Abbildung 3 zeigt, ist nach etwa zwei Stunden ein Diffusionsgleichgewicht zwischen Blutbahn und Gewebe erreicht. Es befanden sich im Mittel 25 % der Dosis im Gewebe, 60 % in der Blutbahn und 15 % im Urin (Tabelle III). Das weitere Ansteigen der Gelatine-Menge im Gewebe nach der zweiten Stunde ist darauf zu beziehen, daß die Ausscheidung über den Intestinaltrakt unberücksichtigt bleibt und mit der Hydroxylprolinmethode das metabolisierte Haemaccel nicht mit erfaßt wird. Dadurch wird die extravasale Gelatine-Menge zu hoch eingeschätzt.

Einfluß der Haemaccel H-Infusion auf die Nierenfunktion

Die Haemaccel H-Infusion bewirkte eine Diuresesteigerung. In der ersten Stunde nach Infusionsbeginn nahm das Urinvolumen um das Vier- bis Fünffache gegenüber der Vorperiode zu, es stieg von 1,28 ml/min auf 6,48 ml/min an. (Abb.4). Die vermehrte Diurese bestand bis zur vierten Stunde, sie sank danach auf den Ausgangswert oder darunter ab.

Auch die osmolare und die Kreatininclearance wurden unter und nach der Gelatine-Infusion größer (Abb.5). Die Kreatininclearance stieg von $67,2 \text{ ml/min/1,73m}^2$ auf $139,7 \text{ ml/min/1,73m}^2$ an, sank aber nach der zweiten Stunde unter ihren Ausgangswert ab. Die osmolare Clearance nahm um das Vierfache ihres Ausgangswertes zu und kehrte erst nach der siebenten Stunde auf diesen zurück bzw. sank darunter ab.

Auch die freie Wasserclearance wurde in den ersten Stunden nach der Infusion größer (Tabelle IV). Die Niere verdünnte nach der Gelatine-Infusion stärker als in der Vorperiode. Von der zweiten Stunde ab setzte eine stärkere Konzentrierung ein.

Natrium- und Kaliumausscheidung

Auch die Elimination der Elektrolyte nahm unter der Gelatine-Infusion zu (Abb.6). Die Natriumausscheidung stieg bis zur zweiten Stunde um das Vierfache an, fiel danach ab und erreichte nach der vierten Stunde ihren Ausgangswert. Die Kalium-Elimination nahm ebenfalls zu, jedoch nur auf das 1 1/2-fache des Ausgangswertes und normalisierte sich bis zur vierten Stunde.

Im Serum selbst konnte keine Änderung der Elektrolyte Natrium und Kalium sowie der Osmolarität nachgewiesen werden.

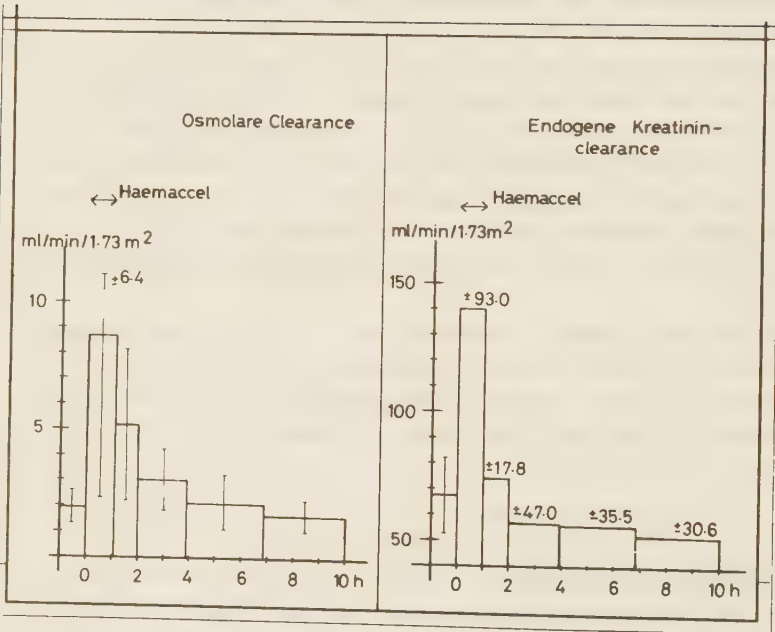


Abb.5: Verhalten der osmolaren und der Kreatinin-Clearance nach Gelatine-Infusion

Vor Infusion Pat.	nach Infusion				
	64'	2h	3h53'	6h47'	10h2'
Sch. - 1,28	-7,64	+0,35		- 1,09	- 1,03
Gl.	-1,64			- 1,25	- 1,11
Ba. - 0,96	-1,44	+1,3	+0,44	- 0,39	- 0,56
Gr. - 0,64	+1,2	-0,03	-1,85	- 1,56	- 1,62
Ca. + 0,19	+2,16	+1,99	+0,03	- 0,08	- 0,14

Tabelle IV: Änderung der freien Wasserclearance
nach 1 000 ml Haemaccel beim alten Menschen

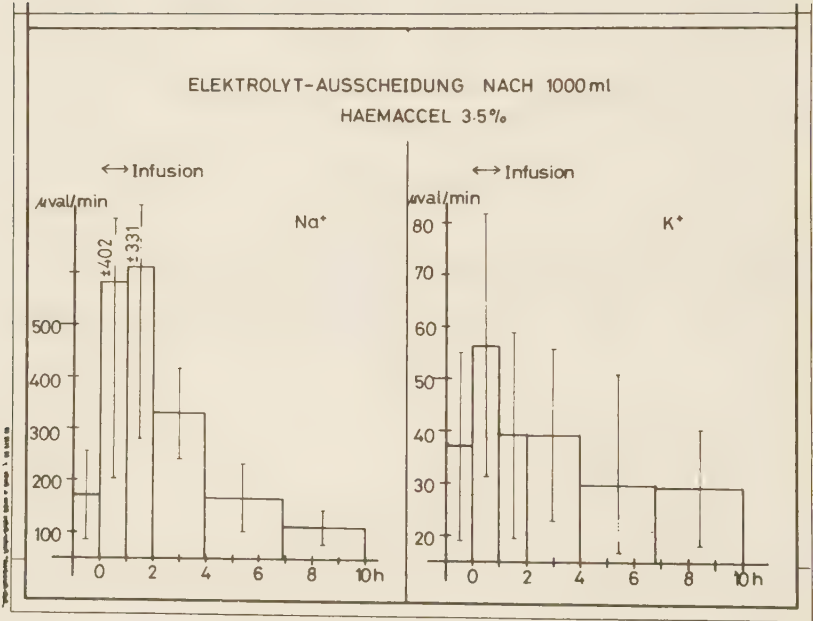


Abb. 6: Änderung der Elimination der Elektrolyte Natrium und Kalium nach Gelatine-Infusion

Verhalten von Haemaccel H bei chronisch nierenkranken Patienten

Um festzustellen, ob Haemaccel auch bei eingeschränkter Nierenfunktion zur Füllung der Dialyseschläuche geeignet ist und anstelle von Blut verwandt werden kann, mußte bei Nierenkranken untersucht werden, ob Gelatine einen gleichen oder einen größeren Volumeneffekt als bei Normalpersonen aufweist, und ob Gelatine bei Nierenkranken länger als bei Gesunden in der Blutbahn verweilt und ob es zu einer Kumulation führt.

Eine intravasale Volumenexpansion ist bei Nierenkranken nur im Stadium des intravasalen Volumenmangels erwünscht. Eine erhebliche Vergrößerung des meist schon vergrößerten Plasmavolumens durch ein Plasmaersatzmittel sollte wegen der Steigerung des venösen und pulmonalen Druckes mit Komplikation eines Lungenödems vermieden werden. Die Messung des Plasmavolumens und dessen zeitliche Änderung war daher bei Patienten mit eingeschränkter oder fehlender Nierenfunktion zunächst erforderlich.

Die Untersuchungen wurden bei 13 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz durchgeführt. 7 Patienten wurden hämodialysiert, 4 Patienten peritonealdialysiert, während 2 Patienten mit chronischer Glomerulonephritis für das Hämodialyseprogramm vorgesehen waren (Tabelle V).

Bei allen Patienten bestand eine Kreatininerhöhung von 6,4 - 13,0 mg%. Die Messung des Plasmavolumens und die Gelatine-Infusion erfolgten in unterschiedlichem Abstand zur letzten Hämodialyse bzw. Peritonealdialyse. Da Hämo- und Peritonealdialysen das Plasmavolumen verkleinern, sind in Tabelle V die gemessenen Plasma- und Blutvolumina in zeitlichem Abstand zur Hämo- bzw. Peritonealdialyse aufgeführt. Aus den Daten wird ersichtlich, daß mit zunehmendem Abstand zur Dialyse infolge Flüssigkeitsretention das Plasmavolumen ansteigt, es unmittelbar nach

der Dialyse am kleinsten ist. Alle Patienten hatten infolge der chronischen Urämie ein vermindertes Erythrozytenvolumen.

Von den 13 Nierenkranken erhielten 12 Patienten innerhalb von $57 \pm 4,8$ min 500 ml Haemaccel H, ein Patient erhielt 1 000 ml Haemaccel H.

Am Ende der Gelatine-Infusion von 500 ml konnte bei den 12 Nierenkranken ein mittlerer Plasmavolumen-Zuwachs von 370 ml festgestellt werden (Tabelle VI). Während der Infusion verschwanden ca. 25 % der applizierten Dosis aus der Blutbahn. Bei zwei weiteren Plasmavolumenmessungen nach der fünften und zehnten Stunde konnte noch ein Volumenzuwachs von 170 bzw 110 ml festgestellt werden. Nach dem anfänglich raschen Volumenschwund von 25 % der Dosis nahm das in der Blutbahn noch verbliebene Haemaccel-Volumen mit einer Rate von 18,3 %/Std. ab, was einem stündlichen Volumenabstrom von 68,5 ml entspricht.

Bei einem Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und geringer Nierenfunktion konnte am Ende einer Haemaccel H-Infusion von 1 000 ml ein Plasmavolumenzuwachs von 800 ml nachgewiesen werden. Nach 10 Stunden war jedoch das Ausgangsvolumen wieder erreicht, das infundierte Volumen also aus der Blutbahn verschwunden.

Bei den Nierenkranken wurde ebenso wie bei den Normalpersonen aus der Serum-Gelatine-Konzentration und dem jeweiligen Plasmavolumen die zirkulierende Gelatine - Menge bestimmt. Bei diesem Vorgehen konnten nach 60 min noch 70 % der Dosis in der Blutbahn nachgewiesen werden. Zwischen der ersten und zehnten Stunde sank die Gelatine-Menge in der Blutbahn mit einer Halbwertszeit von $10,2 \pm$

n	Alter	kg	PLV l	ml/kg	BLV l	ml/kg	HCT Vol %	Serum kreatinin mg%	RR mm Hg	Tag nach Dialyse
Hämodialyse										
3	43,3	68,4	2,65	39,9	3,61	53,8	26,0	6,43	150:80	I
±	4,73	21,0	0,47	6,4	0,8	6,7	2,8	1,20	8:22	
3	39,0	54,4	2,41	44,2	3,40	62,3	29,3	8,35	120:60	III
±	14,7	5,3	0,49	5,6	0,64	5,9	4,0	1,80	24:16	
1	20,0	52,2	2,50	47,9	3,36	64,3	25,9	9,90	160:100	V
Peritonealdialyse										
4	53,8	55,6	2,33	42,0	3,27	58,9	29,1	9,30	150:90	I
±	9,2	7,1	0,24	2,8	0,38	3,1	2,52	3,40	15:10	
ohne Dialyse										
2	46	71,0	2,91	41,5	3,92	55,5	26,33	12,95	170:105	
±	16	1,0	0,28	5,0	0,2	3,8	3,06	2,45	10: 5	

Tabelle V: Verhalten des Plasma- und Blutvolumens bei 13 Patienten des
Dialyseprogramms in zeitlicher Abhängigkeit zur durchgeführten Dialyse

	Ausgangsvolumen	nach Infusionsbeginn			9h44' ± 20,6 min
		6l ± 4,9 min	4h54' ± 19,6 min		
PLV + -	2,47 l = 42,1 ml/kg 0,38 4,81	2,84 l = 48,3 ml/kg 0,38 6,0	2,64 l = 44,5 ml/kg 0,43 4,62	2,58 l = 42,8 ml/kg 0,37 4,86	
EryV + -	0,97 l = 16,1 ml/kg 0,19 2,3	0,89 l = 15,0 ml/kg 0,17 2,1	0,92 l = 15,3 ml/kg 0,32 2,9	0,88 l = 14,5 ml/kg 0,21 3,0	
BLV + -	3,45 l = 58,4 ml/kg 0,5 5,9	3,74 l = 63,5 ml/kg 0,56 6,9	3,56 l = 59,7 ml/kg 0,53 6,1	3,46 l = 57,3 ml/kg 0,59 5,1	

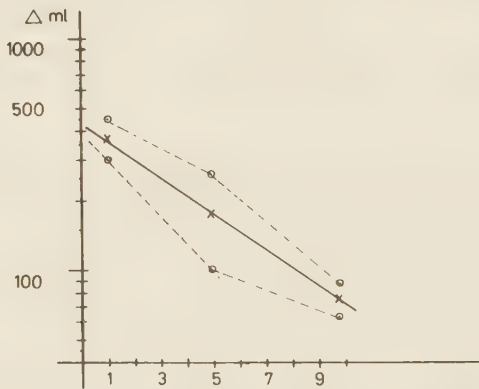
Tabelle VI: Änderung des Blutvolumens nach Infusion von
500 ml Haemaccel H bei 12 Nierenkranken

2,03 Stunden ab. Die Halbwertszeit für die Abnahme der zirkulierenden Gelatine-Menge ist wesentlich länger als die Halbwertszeit für die Abnahme des durch die Infusion vergrößerten Plasmavolumens auf den Ausgangswert (HWZ = 3,8 Std.) (Abb.7.). Während nach zehn Stunden noch 22 % der Dosis oder 110 ml des infundierten Haemaccel-Volumens (500 ml) in der Blutbahn vorhanden waren, konnten von der applizierten Gelatine-Menge noch 36,5 % im Kreislauf nachgewiesen werden.

Dies bedeutet, daß aus der Blutbahn der Nierenkranken das Lösungswasser rascher abströmt als bei Normalpersonen und die Gelatine selbst im Plasmawasser gelöst wird.

Haemaccel H-Ausscheidung mit dem Urin bei Nierenkranken

Bei 6 Patienten mit noch geringer Nierenfunktion konnten im Urin in zehn Stunden nur 2,5 - 12,1 % der Dosis (im Mittel 8,5 %) wiedergefunden werden. Durch Haemaccel H wurde das Urinvolumen in den ersten Stunden nach der Infusion deutlich gegenüber dem Volumen in der Vorperiode erhöht, und zwar um das 1,4 fache. Auch die Natrium-Ausscheidung lag während der ersten und fünften Stunde nach Infusionsbeginn höher als in der Vorperiode, dies trifft auch auf die Elimination von Kalium zu (Abb.8). Die Ausscheidung von Natrium nahm um das 1,28-fache, die des Kaliums um das 1,37-fache zu. Die Natriumausscheidung betrug im Mittel nach Gelatine 83,7/ μ val/min, in der Vorperiode hingegen nur 65,09/ μ val/min. Für Kalium lauteten die Werte 30,4/ μ val/min und 22,11 / μ val/min. Eine Abnahme der Diurese nach Haemaccel H wurde in keinem Fall gesehen, was auf eine tubuläre Stase infolge Eindickung der Gelatine im Tubuluslumen hätte bezogen werden müssen.



Abnahme des Plasmavolumenzuwachses (Δ)
nach Infusion von 500 ml Haemaccel (3,5%)
bei Nierenkranken n=12

Abb. 7

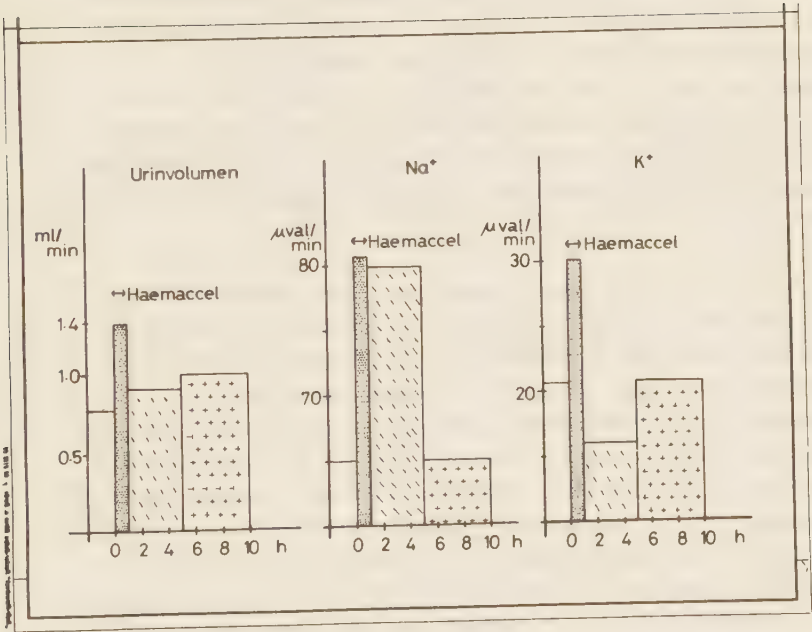


Abb.8: Effekt der Gelatine-Infusion auf die Diurese, die Natrium- und Kalium-Elimination bei chronisch Nierenkranken

Übertritt von Haemacel H in die Extracellulär - flüssigkeit

Bei den komplett anurischen Patienten befanden sich zehn Stunden nach der Infusion noch 41 %, bei den Patienten mit geringer Nierenfunktion noch 32 % der Dosis Gelatine in der Blutbahn. Die oligurischen Patienten hatten in dieser Zeit 8,5 % mit dem Urin ausgeschieden. Bei diesen Patienten entsprach die Summe von ausgeschiedener (8,5 %) und zirkulierender Menge (32 %) in etwa der noch in der Blutbahn von anurischen Patienten verbliebenen Gelatine-Menge. Bei anurischen und oligurischen Patienten befanden sich zehn Stunden nach Infusionsbeginn im extravasalen Raum etwa gleich große Gelatine-Mengen (59 % bzw. 61 % der Dosis) (Tabelle VII).

Zwischen beiden Gruppen fanden sich aber Unterschiede in der raschen und langsamen Abstromgeschwindigkeit von Gelatine aus dem Kreislauf. Bei anurischen Personen wurde für den langsamen Abstrom eine Halbwertszeit von 10 Stunden ($K = 6,83 \text{ \%}/\text{Std.}$), bei den oligurischen Nierenerkrankten eine solche von 8,8 Stunden ($K = 7,88 \text{ \%}/\text{Std.}$) festgestellt (Abb.9). Während bei anurischen Versuchspersonen schon während der Infusion und bis zum Infusionsende 22 % der Dosis oder 110 ml rasch die Blutbahn verließen, waren es bei den oligurischen Patienten 30 % der Dosis oder 150 ml. Der größere Verlust von 40 ml bei der letzten Gruppe ist auf die Ausscheidung von Gelatine über die Nieren zurückzuführen. Trotz der vorhandenen Ausscheidung von Gelatine mit dem Urin trat jedoch in beiden Gruppen eine etwa gleich große Menge in das Interstitium über (58 bzw. -62 % Dosis).

Nach Einstellung eines Fließgleichgewichtes zwischen intra- und extravasalem Raum nahm die im Kreislauf verbliebene Gelatine-Menge in beiden Gruppen um etwa 0,965g/Std. ab. Insgesamt traten von der applizierten Gelatine-Menge

CHRONISCHE NEPHRITIS

Zirkulierende Menge HAEMACCEL (500 ml) und Rückkehr des erhöhten PIV.
zur Norm
nach Infusion von 500 ml HAEMACCEL.

ANURIE

OLIGURIE

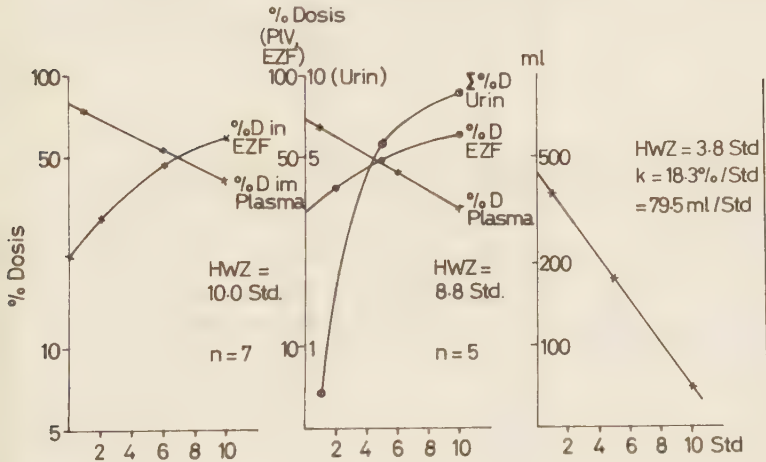


Abb.9: Verhalten der zirkulierenden Gelatine-Menge in % der Dosis sowie des extravasalen Anteiles (%D) und der Ausscheidung mit dem Urin bei anurischen und oligurischen Patienten. In Spalte 3 der Abb. wird die Abnahme des durch die Gelatine-Infusion vergrößerten Plasmavolumens auf den Ausgangswert halblogarithmisch dargestellt.

Anurie n = 7

	Extravasalraum	zirk. Menge
1 Std.	26 ± 15 % D	74 ± 15 % D
6 Std.	47 ± 13 % D	53 ± 13 % D
10 Std.	59 ± 12 % D	41 ± 12 % D

Oligurie n = 6

	Extravasalraum	zirk. Menge	Urin
1 Std.	35,2 ± 3 % D	64 ± 2,8 % D	0,67 ± 0,13 % D
6 Std.	52,7 ± 5,5 % D	43 ± 3,7 % D	5,6 ± 2,9 % D
10 Std.	61,2 ± 6,5 % D	32 ± 4,2 % D	8,5 ± 3,8 % D

Tabelle VII: Verteilung von Haemaccel H im Organismus bei Patienten mit und ohne Gelatine-Ausscheidung

(17,5 g) in dem Beobachtungszeitraum von zehn Stunden 10,5 g ins Gewebe, den Darm und Urin über, bzw. wurde ein Teil dieser Menge metabolisiert.

In der Extravasallflüssigkeit nahm die Gelatine-Menge bis zur zehnten Stunde zu, wobei dieser Anstieg ähnlich wie bei Normalpersonen nur theoretischen Aussagewert hat, da Metabolisierung und Ausscheidung über den Darm nicht mit bestimmt wurden.

Verhalten von Hämatokrit und Gesamteiweiß

Die Änderung des Plasmavolumens und des Blutvolumens nach einer Haemaccel H-Infusion wurde auch bei Nierenkranken durch die Verlaufsbeobachtung von Hämatokrit und Gesamteiweiß abgeschätzt. Beide Werte lagen 60 min nach Infusionsbeginn bei 86 bzw. 89,7 % der Ausgangswerte (Abb.10).

Sie waren auch nach zehn Stunden noch um 10 % bzw. 8 % erniedrigt.

Wird die Änderung des Hämatokrits der Berechnung der Plasmavolumenzunahme nach der Gelatine-Infusion zugrunde gelegt, dann würde nach der zehnten Stunde das Plasmavolumen gegenüber dem Ausgangswert um 210 ml größer sein. Während der Untersuchung wurden jedoch zahlreiche Blutentnahmen durchgeführt, die eine weitere Reduzierung von Hämatokrit und Gesamteiweiß herbeiführten. Der Unterschied des mit J 125-Albumin gemessenen Plasmavolumen-Zuwachses (110 ml) und der aus Hämatokrit und Ausgangsvolumen berechneten Volumen-Zunahme kann hierdurch erklärt werden.

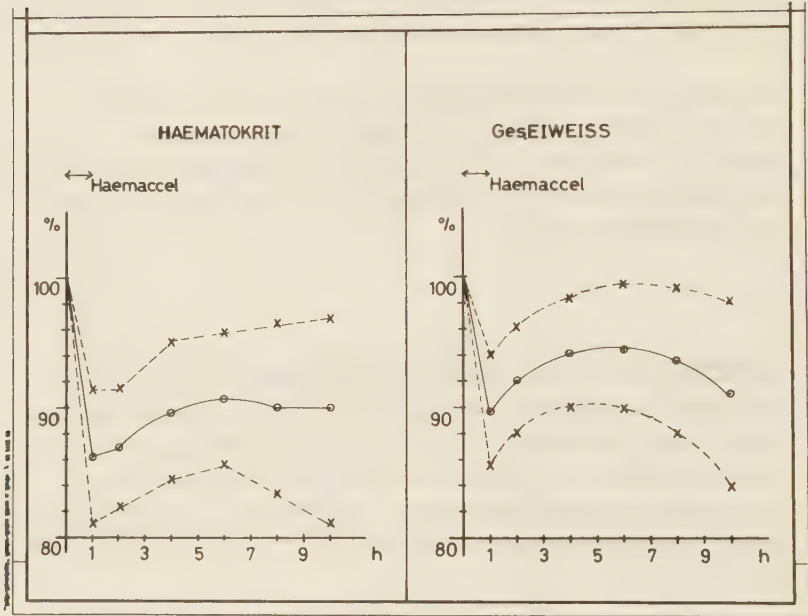


Abb.10: Änderung des Hämatokrits und des Gesamteiweißes nach Infusion von 500 ml Haemaccel H bei chronisch Nierenkranken in % der Ausgangswerte:

Hämatokrit = $28,1 \pm 2,9$ Vol%

Gesamteiweiß = $6,2 \pm 0,5$ g %

In einem Fall, der 1 000 ml Gelatine erhalten hatte, sank der Hämatokrit auf 82 % und das Gesamteiweiß auf 80,1 % ab. Auch nach der zehnten Stunde wurde noch eine Reduzierung um 16 % gesehen, ohne daß mit J 125-Albumin eine Plasmavolumen-Vergrößerung nachgewiesen werden konnte.

Einfluß der Hämodialyse auf die Verweildauer von Haemaccel H in der Blutbahn

In der folgenden Untersuchungsreihe wurde geprüft, ob Gelatine, das zum Auffüllen der Dialyseschläuche in einem Volumen von 500 ml verwandt wurde, durch die anschließende 12-stündige Hämodialyse rascher aus der Blutbahn abströmt als bei der vorher beschriebenen Gruppe von chronisch Nierenkranken.

Bei diesen Patienten wurde das Plasmavolumen mit Evans-blue unmittelbar vor der Hämodialyse bestimmt. Die Messung der Gelatine-Konzentration im Blutserum erfolgte nach der sechsten und zwölften Stunde. Die zirkulierende Gelatine-Menge wurde aus dem Anfangsplasmavolumen und der Gelatine-Konzentration berechnet, wobei jedoch einschränkend gesagt werden muß, daß die Plasmavolumina zu den genannten Zeitpunkten infolge Wasserentzugs durch die Hämodialyse den ursprünglichen Ausgangsvolumina nicht mehr entsprechen dürften.

Mehrfache Plasmavolumen-Messungen während und nach der Hämodialyse waren aus technischen und zeitlichen Gründen nicht möglich. Nach der Hämodialyse wünschten die Patienten, rasch die Klinik verlassen zu können. Bei allen Versuchspersonen fand sich vor der Dialyse ein vergrößertes Plasma- und Blutvolumen bei erniedrigtem Erythrozytenvolumen (Tabelle VIII).

	♂	♀	Alter	kg	RR mmHg	Serum kreatinin mg%	Gelatine- Inf.n.d. letzten Dialyse (Tage)	PLV 1 ml/kg	BLV 1 ml/kg	HCT Vol%
n	5	5	40,6	67,3	160:90	10,0	3,1	3,72	4,96	25
±			11,4	17,14	20:19	2,18	0,57	1,07	1,43	3,48

Tabelle VIII: Daten für Serumkreatinin, das Plasma- und Blutvolumen von 10 Patienten des Hämodialyseprogramms

Die Messung der Gelatinekonzentration sechs Stunden nach Beginn der Hämodialyse ergab, daß zu diesem Zeitpunkt die Gelatine-Konzentration 17,7 % D/l betrug und noch 66,1 % der Dosis im Kreislauf vorhanden waren. Zwischen der sechsten und der zwölften Stunde nahm die Konzentration auf 14,04 % D/l, die zirkulierende Menge auf 52,2 % Dosis ab. Bei den Nierenkranken der vorher beschriebenen Gruppe, bei denen die Konzentrationsänderung von Gelatine an einem dialysefreien Tag über einen Zeitraum von zehn Stunden untersucht wurde, war die zirkulierende Gelatine-Menge nach sechs und zehn Stunden geringer als bei diesen Kranken während der Hämodialyse. Bei oligurischen Patienten wurden nach sechs und zehn Stunden im Mittel noch 43 bzw. 32 % der Gelatine-Dosis, bei anurischen Patienten noch 53 bzw. 41 % der Dosis im Kreislauf nachgewiesen. Die größere zirkulierende Gelatine-Menge, die während der Hämodialyse im Kreislauf der Nierenkranken gefunden wurde, ist nur darauf zurückzuführen, daß bei der Berechnung der zirkulierenden Menge das Ausgangsplasmavolumen verwandt wurde. Daher blieb die Abnahme des Plasmavolumens durch Wasserentzug unberücksichtigt.

Nach drei Tagen wurde den Patienten vor einer weiteren Hämodialyse Blut für die Gelatine-Bestimmung entnommen. Das Schlauchsystem wurde wieder mit 500 ml Haemaccel H gefüllt. Diesmal wurde aber nach der sechsten Stunde das Serum nicht auf Hydroxyprolin untersucht. Lediglich am Ende der Dialyse erfolgte eine nochmalige Blutabnahme mit Messung der Hydroxyprolinkonzentration. In gleicher Weise wurde nochmals bei zwei weiteren Dialysen vorgegangen, die jeweils im Abstand von drei Tagen durchgeführt wurden.

Durch die Messung der Haemaccel H-Konzentration über einen Gesamtzeitraum von 10 Tagen sollte festgestellt werden, ob nach vier Infusionen von 500 ml Haemaccel H die Gelatine-Menge im Kreislauf ansteigt und ob die Konzentrationsabnahme von Haemaccel H nach den Hämodialysen im dialysefreien Intervall von je drei Tagen mit der gleichen

oder einer veränderten Geschwindigkeit erfolgt. Bei den zehn Patienten zeigte am Ende der vier aufeinanderfolgenden 12-stündigen Hämodialysen, die jeweils mit 500 ml Haemaccel H durchgeführt wurden, die Gelatine-Konzentration und die zirkulierende Gelatine-Menge eine Tendenz zum Anstieg (von 14 % D/l auf 15,3 % D/l bzw. von 52,5 % D auf 57,3 % D). Dieser Anstieg wird noch offensichtlicher, wenn die Haemaccel H-Konzentrationen und die Haemaccel-Mengen jeweils am dritten Tag nach den vier mit Gelatine durchgeführten Hämodialysen bestimmt werden. Die Gelatinekonzentration stieg von 1,52 % D/l nach der ersten Gelatine-Gabe auf 2,01 % D/l nach der vierten Gelatine-Gabe an. Die entsprechenden Werte für die zirkulierende Menge lauteten 4,8 % D nach der ersten und 5,9 % D nach der vierten Gelatine-Gabe.

Werden die am Ende und vor der nächsten Hämodialyse gemessenen Gelatine-Konzentrationen bzw. Gelatine-Mengen auf halblogarithmischen Raster gegen die Zeit aufgetragen, dann zeigt sich, daß die Halbwertszeit für die Abnahme der Gelatine-Konzentration bzw. für die Abnahme der zirkulierenden Gelatine-Menge bei mehrfacher Anwendung von Gelatine als Füllvolumen der Dialyseschläuche länger wird (Abb.11). Umgekehrt wird die Eliminationsrate K kleiner. Zwischen der ersten und vierten Haemaccel H-Infusion nahm sie von 92,5 %/die auf 69,3 %/die ab.

Die Hämodialyse selbst hat keinen wesentlichen Einfluß auf die Abnahme der Gelatinekonzentration bzw. die zirkulierende Gelatine-Menge. Die Halbwertszeit betrug für die Abnahme der Gelatine-Konzentration zwischen der sechsten und der zwölften Stunde, also während der Hämodialyse, 0,688 Tage. Zwischen der 12. und 72. Stunde, d.h. nach abgeschlossener Dialyse, wurde eine unwesentlich längere Halbwertszeit von 0,75 Tagen gefunden.

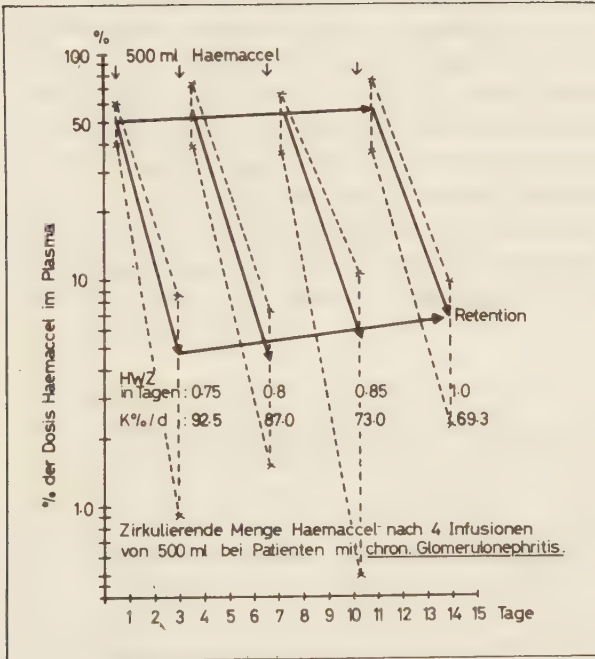


Abb. 11

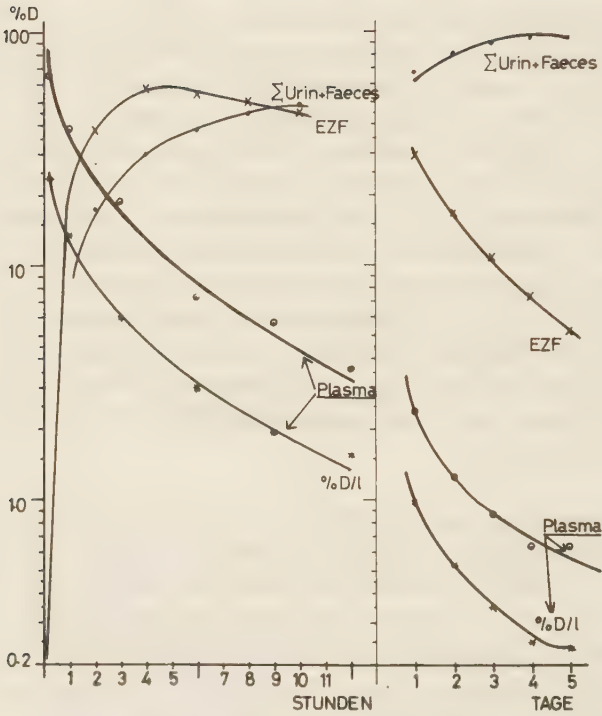
Für praktische Belange ist die Frage nach einer das Plasmavolumen vergrößernden Kumulation von Gelatine nach gehäuften Gelatine-Infusionen von Bedeutung. Aus dem beobachteten Anstieg der Haemaccel H-Konzentration im Blutserum nach viermaliger Haemaccel-Gabe (500 ml) kann der vorsichtige Schluß gezogen werden, daß erst nach 30 - 40 Infusionen von 3,5 %iger Gelatine-Lösung eine Gelatine-Konzentration im Serum (10 - 20 % D/l) erreicht wird, bei der dann auch das Plasmavolumen vergrößert wird. Zu dieser Annahme ist man berechtigt, da aufgrund der eingangs an Normalpersonen und Nierenkranken mit 1 000 ml bzw. 500 ml Haemaccel H durchgeführten Untersuchungen stets noch eine Plasmavolumenvergrößerung gesehen wurde, wenn die Gelatine-Konzentration im Blutserum mehr als 350 mg% betrug.

Verteilung und Ausscheidung von J 131 Haemaccel bei Normalpersonen

Bei sieben jüngeren Normalpersonen wurden 100 μ C J 131-Haemaccel injiziert und der Aktivitätsabfall im Blutserum und die J 131-Menge im Stuhl und Urin über einen Zeitraum von 5 Tagen gemessen. Durch diese Untersuchungen sollte geklärt werden, ob auch ein Teil der Gelatine mit dem Stuhl ausgeschieden wird und in welchem Zeitraum Gelatine aus dem Gesamtorganismus eliminiert wird. Bei der Messung von Gelatine mit der Hydroxyprolinmethode war aufgefallen, daß diese Methode bei längerer Beobachtung das zugeführte Haemaccel nicht vollständig erfäßt. Dieser Befund wurde so gedeutet, daß Haemaccel zum Teil mit dem Stuhl eliminiert und zum Teil metabolisiert wird und dadurch die Haemaccel-Bruchstücke nicht mehr mit der Hydroxyprolinmethode erfäßt werden.

Abbildung 12 zeigt die Aktivitätskurve von J 131-Haemaccel im Blutplasma berechnet als % D/l bzw. als zirkulierende Menge (% D/l x PlV in Litern). Aus dem Kurvenverlauf wird ersichtlich, daß die Aktivität rasch abnimmt und schon nach 30 min 50 % aus der Blutbahn verschwunden sind. Der auf halblogarithmischem Raster aufgetragene Aktivitätsabfall konnte durch Differenzierung in vier Teilabschnitte zerlegt werden, denen vier verschiedenen große Kompartments (C 1-4) entsprachen, aus denen das markierte J 131-Haemaccel mit vier unterschiedlich großen Halbwertzeiten bzw. Abstromraten abdiffundierte (Tabelle IX). Das auf den Zeitpunkt T_0 extrapolierte Gesamtverteilungsvolumen betrug nach abgeschlossener Verteilung (24 - 48 Std.) für das J 131-Haemaccel ca. 83 l. Zu diesem Zeitpunkt geht der rasche Aktivitätsabfall in einen langsamen über.

Das aus dem Kurvenverlauf gemessene Verteilungsvolumen ist jedoch mit ca. 83 l viel zu groß, da nach 24 Std. schon 65 % der Dosis ausgeschieden waren und dieser Betrag bei der Berechnung des Gesamtverteilungsvolumens nach dem Extrapolationsverfahren nicht mit berücksichtigt wurde. Durch dieses Extrapolationsverfahren können, wie schon betont, vier verschieden große virtuelle Verteilungsvolumina berechnet werden, in denen sich J 131-Haemaccel mit unterschiedlicher Geschwindigkeit verteilt. So diffundieren ca. 40 % der applizierten Dosis unmittelbar nach der Injektion in ein Kompartment, dessen Volumen 36,4 l beträgt und zwar mit einer Rate von 4,6 %/min, weitere 42 % verteilen sich in einem virtuellen Raum von 38,2 l mit einer Rate von 1,15 %/min. Diesen rasch abdiffundierenden Anteilen von 82 % der J 131-Haemaccel-Dosis stehen nur 17,8 % markiertes Haemaccel gegenüber, das sich in einem wesentlich kleineren Volumen von 16,2 l mit Raten von 0,242 bis 0,0025 %/min verteilte bzw. mit diesen Raten aus den Kompartments (C 3+4) elimi-



Verteilung und Ausscheidung von J^{131} -Gelatine
bei Normalpersonen

Abb.12: Verhalten der zirkulierenden J^{131} Gelatine-Menge in %D sowie des extravasalen Anteiles (%D) und der Ausscheidung über Niere und Darm (%D) bei Normalpersonen

	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄
%D	39,7	42,1	14,6	3,2
±	19,9	17,2	8,15	2,16
HWZ	14,79'	59,79'	4h46'	1d22h
±	8,11'	22'	1h18'	17,6h

Tabelle IX: Verteilung und Halbwertzeiten von J 131-Gelatine in vier virtuellen Kompartments bei Normalpersonen

niert wurde. Aufgrund der unterschiedlichen Geschwindigkeit des J 131-Haemaccel-Aktivitätsabfalles könnte man schließen, daß die markierte Substanz aus Molekülen unterschiedlicher Größe besteht. Dadurch würden zuerst kleine Moleküle rascher ins Gewebe abdiffundieren bzw. schneller ausgeschieden werden als große Gelatinemoleküle.

Um den extravasalen Anteil erfassen zu können, mußte die in der Zeiteinheit über Niere und Darm erfolgende J 131-Haemaccel-Ausscheidung zuerst bestimmt und von der applizierten Dosis abgezogen werden. Über die Niere wurden in den ersten beiden Stunden nach der Injektion die größte Aktivitätsmenge mit 17,6 % Dosis eliminiert. Danach nahm die prozentuale Ausscheidung kontinuierlich ab. (Abb.13). Insgesamt wurden nach zehn Stunden im Urin $49 \pm 3,8 \%$

der applizierten Dosis wiedergefunden, während der fünf-tägigen Beobachtungszeit waren es 86 % der Dosis (Abb.12).

Die Berechnung der renalen Haemaccel-Clearance bei fallender J 131-Aktivität ergab eine relativ konstante Clearance von $16 - 19 \text{ ml/min/1,73m}^2$ in den ersten drei Tagen (Abb.14). Am 4. und 5. Tag lag die renale Clearance von J 131-Haemaccel bei $7,7$ und $6,6 \text{ ml/min/1,73m}^2$ im Mittel. Die Konstanz der renalen J 131-Haemaccel-Clearance an drei aufeinanderfolgenden Tagen steht im Gegensatz zu der oben gemachten Feststellung einer unterschiedlich schnellen Verteilung zwischen Blut und Gewebe und der daraus abgeleiteten Inhomogenität der Molekülgröße von J 131-Haemaccel. Die bis zum dritten Tag fast konstante J 131-Clearance spricht für J 131-Haemaccelmoleküle einheitlicher Größe. Die Abnahme der J 131-Clearance nach dem dritten Tag läßt daran denken, daß dann größere Moleküle ausgeschieden werden. Da im Urin jedoch nur die J 131-Aktivität gemessen wurde, könnte es sich bei der gefundenen Aktivität um freies J 131 handeln, das im Organismus durch Dejodasen vom Haemaccelmolekül abgespalten wurde. Hierdurch wären dann auch die im Vergleich zur Hydroxyprolinmethode mit J 131-Haemaccel gefundenen größeren Verteilungsvolumina und größeren Verteilungsgeschwindigkeiten zu erklären.

Um den extravasalen Anteil von J 131-Haemaccel erfassen zu können, war neben der Messung der J 131-Haemaccel-Ausscheidung mit dem Urin auch die Messung der Aktivität im Stuhl erforderlich. Bei 7 Versuchspersonen konnte nur in drei Fällen am ersten Tag im Stuhl Aktivität gefunden werden, die zwischen $0,27$ und $16,1$ % der Dosis lag. Bei dem Patienten mit der hohen Ausscheidung bestand eine Diarrhoe. Erst am zweiten Tag konnte bei allen Versuchspersonen Haemaccel nachgewiesen werden und zwar in einer Dosis von $0,75 - 5,5$ % der Dosis. Der Patient, der am Vortag $16,4$ % eliminiert hatte, schied am zweiten Tag nach

J^{131} GELATINE-AUSSCHIEDUNG ÜBER DIE NIERE
BEI NORMALPERSONEN IN % DER DOSIS

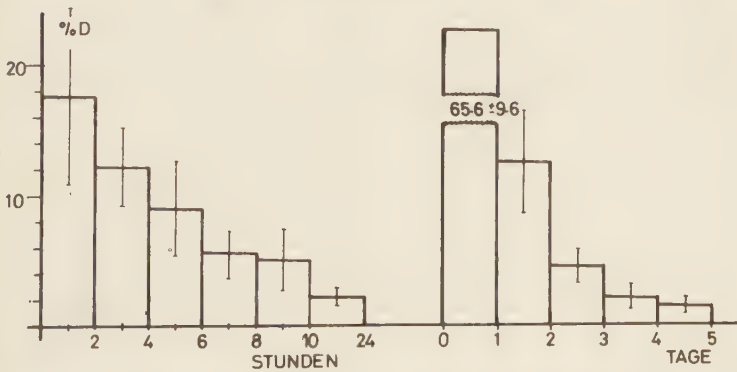


Abb. 13

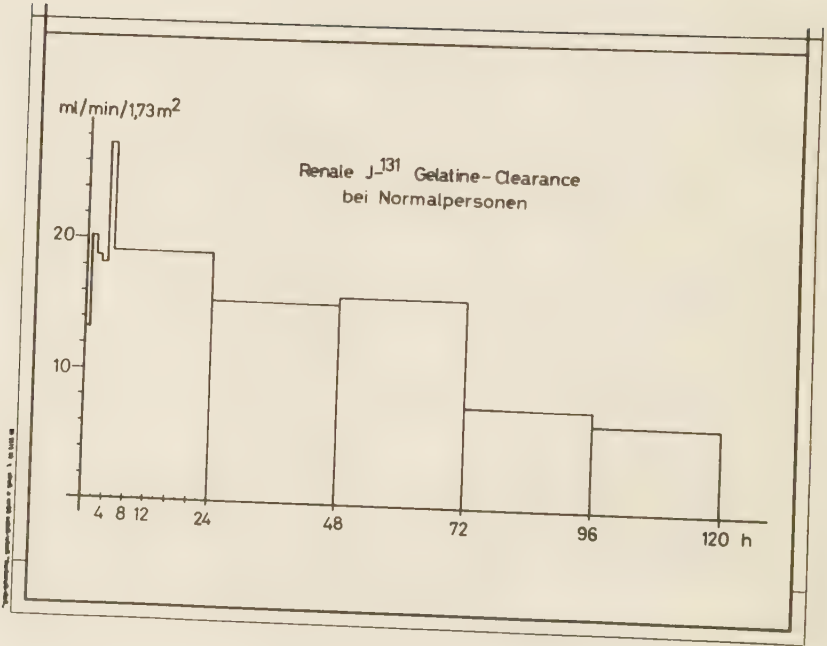


Abb. 14

der J 131-Gelatine-Applikation nur 1,4 % der Dosis aus. Von diesen 7 Versuchspersonen wurden in 5 Tagen im Durchschnitt 5,46 % der J 131-Haemaccel-Dosis mit dem Stuhl ausgeschieden, wobei die eliminierte Menge vom dritten bis zum fünften Tag abnahm. Im Mittel wurden während fünf Tagen ca. 1,1 % der Dosis pro Tag im Stuhl nachgewiesen. Die Gesamtmenge an J 131-Gelatine, die in diesem Zeitraum über Niere und Darm ausgeschieden wurde, betrug im Durchschnitt 91 % der Dosis.

Bei Kenntnis der zirkulierenden und der über Niere und Darm ausgeschiedenen Gelatine-Menge ist es dann möglich, den extravasalen Anteil zu bestimmen. Er ergibt sich aus der Differenz von applizierter Dosis und der Summe der im Blutkreislauf zirkulierenden und der über Niere und Darm ausgeschiedenen Gelatine-Mengen. Bei diesem Vorgehen zeigte sich, daß der sofort nach der Injektion einsetzende rasche J 131-Gelatine-Schwund aus dem Blutserum vorwiegend durch den Abstrom von J 131-Gelatine ins Gewebe bedingt wird. Schon nach vier Stunden war in der Extravasalflüssigkeit J 131-Gelatine in maximaler Menge vorhanden. Von der applizierten Dosis befanden sich dann im extravasalen Kompartiment ca. 57 %, im Kreislauf nur noch 13 % und im Urin 30 % der Dosis.

Nach Erreichen der maximalen J 131-Aktivität im extravasalen Kompartiment, d.h. nach ca. vier Stunden, war im Gewebe die J 131-Aktivitätsmenge etwa 4,4 mal so groß wie die im Serum. Unter der Annahme, daß nach abgeschlossener Verteilung intra- und extravasal die J 131-Aktivität in % D/l identisch ist, kann geschlossen werden, daß das extravasale Verteilungsvolumen für J 131-Gelatine etwa 4,4 mal so groß ist wie das intravasale Volumen, und demzufolge das Gesamtverteilungsvolumen von J 131-Gelatine bei gesunden Versuchspersonen im Mittel 15,6 l und nicht ca. 83 l beträgt. Dieses Verteilungsvolumen

entspricht mit 24,4 % des Körpergewichtes in etwa dem physiologischen Anteil der Extracellulärflüssigkeit, wenn hierfür die Werte des Bromid-, Chlorid- und des Natriumthiocyanat-Raumes angesetzt werden.

Verteilung und Ausscheidung von J 131-Haemaccel bei chronisch Nierenkranken

Bei 10 Nierenkranken des Hämodialyseprogramms wurden 100 μ C J 131-Haemaccel am Ende einer Hämodialyse injiziert. Zur Vermeidung gehäufte Blutabnahmen wurden insgesamt nur vier Entnahmen vor und am Ende von zwei weiteren Hämodialysen in einem Zeitraum von sieben Tagen durchgeführt. Die erste Blutprobe wurde 2,0 - 3,75 Tage nach der Injektion entnommen (Tabelle X). Die J 131-Aktivität in % Dosis ($PlV \times \% D/1$) wurde in zeitlichem Abstand zur Injektion auf halblogarithmischen Raster aufgetragen und mit der mittleren zirkulierenden J 131-Haemaccel-Menge von Normalpersonen verglichen. Aus den zirkulierenden J 131-Haemaccel-Aktivitäten von Nierenkranken und Nierengesunden geht hervor, daß diese bei Nierenkranken 2 - 3,75 Tage nach der Injektion etwa zehn bis fünfzehn mal so hoch sind wie bei Nierengesunden (Abb.15). Auch nach beendeter Hämodialyse liegen die Aktivitätsmengen - in der Abb.15 mit x bezeichnet - bei den Nierenkranken weit über denen der Nierengesunden, obwohl durch die zwölfstündige Hämodialyse die zirkulierende J 131-Aktivität um ca. 56,7 % abnahm.

Diese Aktivitätsabnahme ist auf die Entfernung von freiem J 131 zu beziehen, da die Membranen für Moleküle mit einem Molekulargewicht von mehr als 5 000 unpermeabel sind (SCHÜTTERLE, 1969). Während des Intervalls zwischen

	Tag	%Dosis	Tag	%Dosis	Tag	%Dosis	Tag	%Dosis
<u>Anurie</u>								
Pat.								
Gä	3,0	7,36	3,65	4,83	6,5	3,11	7,0	2,12
Mu	3,0	7,0	3,65	3,42	6,45	2,74	7,0	1,93
Ge	3,0	16,8	3,5	6,05	6,5	4,37	7,0	3,02
Fl	2,0	13,6	2,6	6,38	5,75	3,83	6,3	2,87
M	2,8	11,19	3,35	5,17	6,3	3,51	6,8	2,48
+	0,5	5,08	0,16	1,34	0,32	0,73	0,32	0,58
<u>Oligurie</u>								
Pat.								
Mr	2,1	10,0	2,65	4,53	5,75	2,57	6,3	2,07
Gr	2,4	13,2	3,0	4,5	6,5	3,32	7,0	1,91
Wi	2,5	18,5	3,05	7,6	6,5	4,66	7,0	3,64
Ho	3,2	11,4	3,7	3,94	6,45	2,85	7,0	2,03
We	3,75	9,1	4,4	3,01	6,45	2,61	7,0	1,74
Ma	3,75	6,4	4,35	3,11	6,5	1,8	7,0	1,65
M	2,95	11,4	3,52	4,45	6,36	2,98	6,9	2,17
+	0,72	4,4	0,63	1,68	0,29	0,94	0,28	0,73

Tabelle X: Zirkulierende J 131-Gelatine-Menge im Kreislauf
in zeitlicher Abhängigkeit zur Injektion

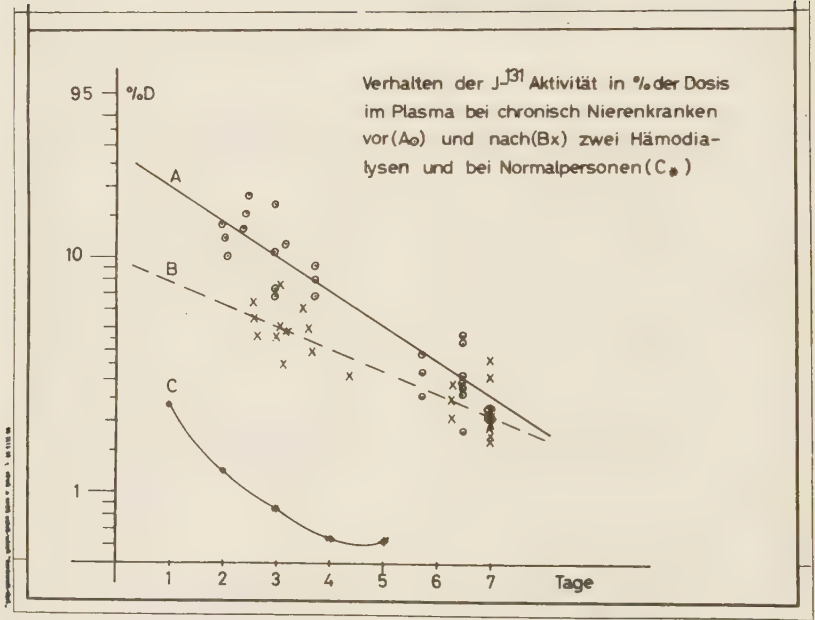


Abb. 15

erster und zweiter Hämodialyse, das im Durchschnitt 2,9 Tage betrug, nahm die zirkulierende J 131-Gelatine-Aktivitätsmenge um weitere 31,5 % ab, dennoch war bei Nierenkranken auch nach 5,75 - 6,5 Tagen die J 131-Aktivität im Vergleich zu Normalpersonen zehn mal größer.

Bei der zweiten Hämodialyse nahm im Vergleich zur ersten Hämodialyse (J 131-Aktivitäts-Abnahme = 57 %) die zirkulierende J 131-Aktivitätsmenge nur noch um 27,7 % ab, und zwar um etwa den gleichen Betrag, mit dem die J 131-Aktivität während des dialysefreien Intervalls von 2,9 Tagen aus dem Kreislauf verschwand. Durch die zweite Hämodialyse wurde also eine geringere J 131-Menge aus dem Körper entfernt. Während es sich bei dem durch die erste Hämodialyse entfernten J 131 sowohl um labiles Jodid am Gelatinemolekül als auch um J 131 aus dem Metabolismus von J 131-Haemaccel gehandelt haben dürfte, kann das bei der zweiten Hämodialyse entfernte J 131 vorwiegend auf den aus dem Abbau von J 131-Haemaccel freigesetzte J 131 bezogen werden.

Bei Aufgliederung in komplett anurische und oligurische Patienten konnten keine wesentlichen Unterschiede in den J 131-Aktivitätsmengen im Kreislauf beider Gruppen vor und nach den beiden Hämodialysen festgestellt werden. Auffallend war jedoch, daß die Aktivitätsabnahme bei den oligurischen Patienten etwas rascher erfolgte als bei den anurischen (Tabelle XI).

Zur Ermittlung der Halbwertzeiten bzw. Abstromraten wurden die Aktivitätsmengen in % Dosis jeweils vor den beiden Hämodialysen bzw. danach auf halblogarithmischen Raster aufgetragen und die Zeit ermittelt, in der die Aktivitäten auf die Hälfte absanken.

Bei den oligurischen Patienten betrug die Rate für die Aktivitätsabnahme vor der ersten und vor der zweiten Dialyse, d.h. einschließlich einer Dialyse, 36,5 %/die,

	vor der Dialyse		nach der Dialyse	
	HWZ dies	K %/die	HWZ dies	K %/die
<u>Anurie</u>				
Pat.				
Gä	2,55	27,1	4,0	17,3
Mu	2,6	26,7	3,95	17,6
Ge	1,5	46,3	3,5	19,8
Fl	2,0	34,7	4,4	15,8
M	2,16	33,6	3,96	17,6
+ -	0,52	9,2	0,12	1,65
<u>Oligurie</u>				
Pat.				
Mr	1,8	38,5	3,5	19,8
Gr	2,0	34,6	3,2	21,7
Wi	2,05	33,8	3,6	19,2
Ho	1,75	39,5	3,4	20,4
We	1,5	46,2	3,4	20,4
Ma	1,1	63,0	2,75	25,2
M	1,7	36,5	3,48	21,1
+ -	0,35	12,9	0,36	2,28

Tabelle XI: Halbwertzeiten und Abstromraten von J 131-Gelatine aus der Blutbahn bei anurischen und oligurischen Patienten

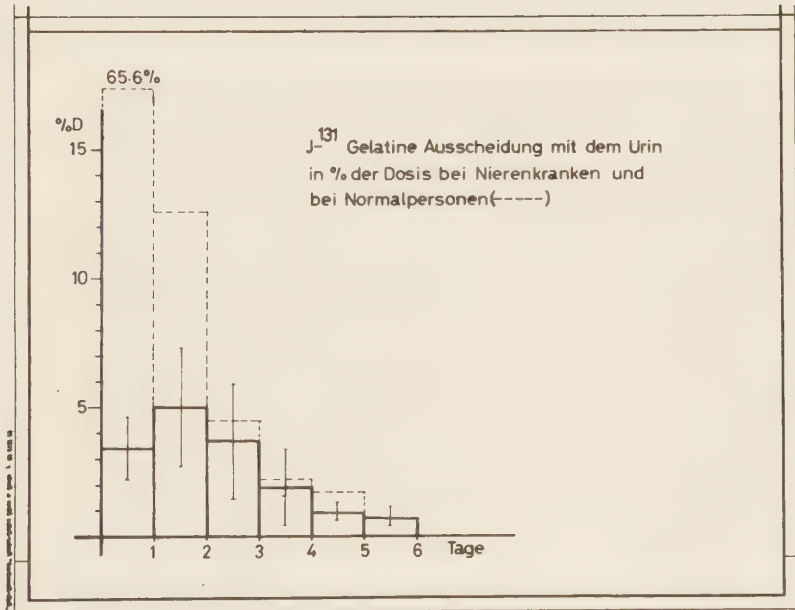


Abb. 16

bei den anurischen Patienten 33,6 %/die. Die Eliminationsrate war nach Entfernung des freien Jodids, d.h. nach zwei erfolgten Dialysen, in beiden Gruppen kleiner. Sie betrug bei den oligurischen Patienten 21,1 %/die, bei den anurischen hingegen nur 17,6 %/die. Wahrscheinlich gibt die zweite Eliminationsrate die tatsächliche Abnahme von markierter J 131-Gelatine im Blutkreislauf und im Organismus an.

Die Unterschiede in den Eliminationsraten von oligurischen und anurischen Patienten werden durch die noch vorhandene, aber erheblich eingeschränkte Nierenfunktion bei den oligurischen Patienten verständlich. Bei diesen Kranken bestand bei einer Serumkreatininerhöhung auf 8,0 bis 13,8 mg% noch ein Urinvolumen von 246 bis 1043 ml/die. Mit dem Urin wurde während der sechstägigen Sammelperiode 6,7 bis maximal 22 % der J 131-Haemaccel-Dosis ausgeschieden (Tab.XII). Die Patienten Wi. und Ma., deren tägliches Urinvolumen im Mittel 246 bis 306 ml betrug, schieden die niedrigste J 131-Menge in diesem Zeitraum aus (6,71 bzw. 8,92% Dosis), während vier Patienten mit einem Urinvolumen von über 500 ml/die insgesamt 15,7 - 22,7 % Dosis eliminierten.

Zwischen der J 131-Ausscheidung und dem Urinvolumen besteht eine positive Korrelation, wie die graphische Darstellung der J 131-Elimination gegen das Urinvolumen zeigt (Abb.17). Je kleiner das Urinvolumen, desto niedriger auch bei Nierenkranken die J 131-Elimination. Bei Nierenkranken war im Vergleich zu Normalpersonen die J 131-Ausscheidung erheblich reduziert. Letztere schieden im Mittel 86 % der Dosis innerhalb von 5 Tagen aus, d.h. 5 mal so viel wie oligurische Patienten mit chronischer Glomerulonephritis.

URIN

STUHL

Tage	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Pat.														
Mr.	4,0	10,5	13,11	14,22	15,32	15,69	16,11	0,79	7,74	11,08	13,2	14,2	14,8	15,1
Wi.	2,65	4,48	5,0	5,5	5,8	6,71		4,77	10,65	12,3		13,21		
We.	3,91	8,95	14,43	19,31	20,08	20,81	21,35	0,03	0,16	7,3	10,15	11,2	13,2	13,4
Ma.	1,72	4,21	6,49	8,05	8,75	8,92	9,45	6,24	21,64	25,74	29,04	29,36	30,96	31,7
M	3,07	7,03	9,88	11,77	12,49	13,04	15,64	1,76	8,58	13,69	16,17	16,99	19,65	20,1
+	1,09	3,17	4,78	6,37	6,4	6,77	6,46	3,6	9,25	8,2	4,97	8,35	9,83	10,3
Gä.														
Ge.								0,44	12,84	20,29	21,69	23,7	24,4	
									2,92	5,82	7,6	9,5	10,4	
Nierenkranke M								1,15	8,11	13,26	15,15	16,73	18,15	
+								2,7	7,85	7,85	5,77	7,85	8,8	
-								0,37	2,23	3,33	5,16	5,46		
Normal M								3,11	3,64	3,99	2,77	3,08		
Nierenkranke: Normal														

Tabelle XII: Summenausscheidung von J 131 Gelatine in %Dosis über Niere und Intestinaltrakt bei Patienten mit Niereninsuffizienz

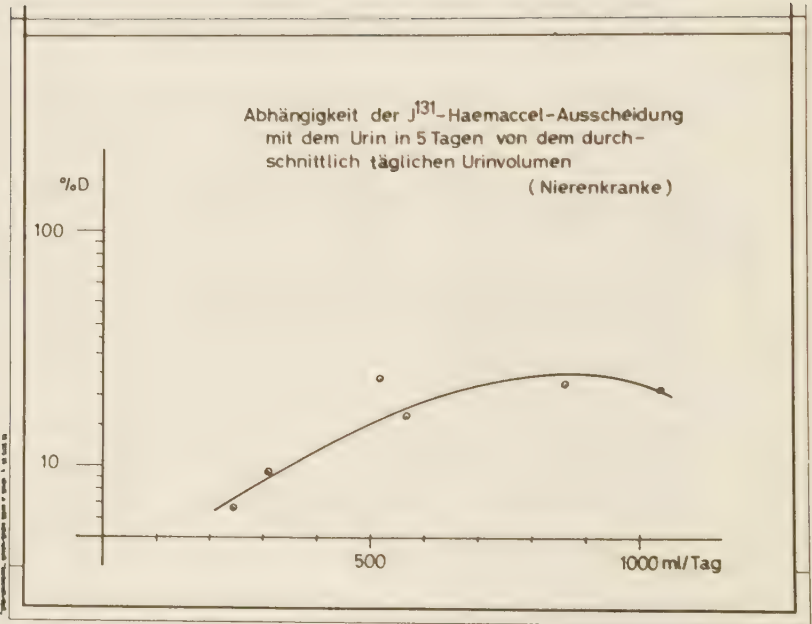


Abb.17

Da bei anurischen Patienten im Blutserum ebenfalls eine Abnahme der Aktivität zwischen den Hämodialysen festgestellt werden konnte und diese Aktivitätsabnahme nicht allein durch die Entfernung von J 131 durch die Hämodialyse zu erklären ist, mußte als Ausscheidungsort für J 131-Gelatine auch der Darm in Betracht gezogen werden. Eine Elimination mit dem Faeces war schon bei Gesunden festgestellt worden, die in 5 Tagen bis zu 5,5% der J 131-Dosis betrug. Bei 6 Nierenkranken, 4 oligurischen und 2 anurischen Patienten, die quantitativ den Stuhl sammelten, konnten im gleichen Zeitraum 17,6 % der Dosis in den Faeces nachgewiesen werden.

Tabelle XII enthält die bei diesen Patienten in Urin und Stuhl gefundenen J 131-Aktivitätsmengen bis zum 7. Tage. Drei Patienten mit noch erhaltener Nierenfunktion schieden mit dem Stuhl eine größere Aktivitätsmenge als mit dem Urin aus. Eine Abhängigkeit der J 131-Ausscheidung über den Darm von dem Grad der eingeschränkten Nierenfunktion ließ sich aufgrund der geringen Fallzahl nicht herstellen, obwohl mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion eine vermehrte Ausscheidung über den Darm zu erwarten gewesen wäre.

Lediglich bei den Patienten Ma., Mr., Gä. ist die Ausscheidung über den Darm im Verhältnis zu ihrer eingeschränkten Nierenfunktion und im Vergleich zur J 131-Ausscheidung mit der Faeces bei Normalpersonen erhöht. In 5 Tagen schieden diese Kranken über den Darm eine J 131-Menge aus, die etwa 4,1 mal so groß war wie bei Normalpersonen.

Diese Untersuchungen zeigen, daß Nierenkranke über den Darm mehr J 131 ausscheiden als Gesunde. Es kann aus den Ergebnissen jedoch nicht entschieden werden, ob es sich dabei um J 131-Gelatine oder aber um freies radioaktives Jodid handelt. Letzteres könnte sowohl durch Dejodasen

des Blutes bzw. durch Abbau der Gelatinemoleküle in der Blutbahn oder im Gewebe als auch durch fermentative Spaltung von Gelatine im Darmlumen entstanden sein.

Verteilung und Organablagerung von J 131-Gelatine beim Kaninchen

In den vorangegangenen Untersuchungen mit inaktiver und radioaktiv markierter Gelatine konnte durch Messung der in der Blutbahn verbliebenen und der über die Niere und den Darm ausgeschiedenen Gelatine-Menge ein schneller Übertritt bis zu 60 % der Dosis in das Gewebe nachgewiesen werden. Diese Menge von Gelatine im Gewebe setzt sich aus der Summe der einzelnen Gelatineanteile in den verschiedenen Organen zusammen.

Um festzustellen, ob und in welchem Umfang J 131-Gelatine in einzelne Organe übertritt, erhielten vier Kaninchen 2,5 Tage vor ihrer Tötung 100 μ C J 131-Haemaccel. Bei diesen Tieren wurde am ersten Versuchstag das intra- und extravasale Verteilungsvolumen und das Gesamtkörperwasser mit Evansblue, Natriumthiocyanat und Tritiumwasser bestimmt. Die Messung des extra- und intracellulären Volumens und die aus dem Gesamtkörperwasser ermittelte Körperzusammensetzung dienten der Berechnung des intra- und extracellulären Gehaltes an J 131-Gelatine.

Die Tiere wurden in Stoffwechselkäfigen gehalten. Bis zum 3.Tag nach der J 131-Gelatine-Injektion wurde im Blut, Stuhl und Urin die Aktivität gemessen. Nach 2,5 Tagen wurden 3 Tiere durch Nackenschlag getötet und sofort entblutet. Ein Tier verstarb am zweiten Tag. Die

Organe wurden nach der Entnahme gewogen und entweder das ganze Organ oder ein aliquoter Teil homogenisiert. In 2 ml des Homogenisates wurde die J 131 -Aktivität gemessen und in % der Dosis bzw. in % Dosis/g Feuchtgewicht angegeben.

Bei den vier Kaninchen sank die J 131-Gelatine-Aktivität im Blutserum biphasisch ab (Abb.18). Der unmittelbar nach der Injektion einsetzende Abstrom erfolgte mit einer Halbwertszeit von 64,5 - 210 min. Bei Extrapolation der Aktivitätskurve auf den Zeitpunkt T_0 konnte aus J 131-Aktivität und der applizierten Dosis im Serum ein Verteilungsvolumen von 209 - 278 ml berechnet werden. Von diesem Verteilungsvolumen wurde pro Minute 0,56 - 2,15 ml von J 131 Haemaccel befreit. Die Aktivität im Kreislauf war nach ca. einer Stunde schon auf 40 % der Anfangsdosis abgesunken. Dieser Schwund ist mit der Ausscheidung von J 131-Haemaccel über die Niere und dessen Übertritt ins Gewebe zu erklären. In diesem befanden sich nach 4 Stunden ca. 60 % der applizierten Dosis, im Urin hingegen 27 % der Dosis und im Blutkreislauf nur noch 13 %. Das Verhältnis von extra- zu intravasaler J 131-Aktivitätsmenge betrug nach 4 Stunden ebenfalls wie beim Menschen 4,4 : 1. Unter der Annahme einer gleich großen J 131-Aktivität im Interstitium und in der Blutbahn errechnet sich aus diesem Quotienten und dem Plasmavolumen ein extravasales Verteilungsvolumen von 670 ml bzw. ein Gesamtverteilungsvolumen für J 131-Haemaccel von 820 ml (intravasales plus extravasales Volumen). Die Dimension dieses J 131-Gelatine-Raumes entspricht zu diesem Zeitpunkt in etwa der Größe des korrigierten Natriumthiocyanat-Raumes (Thiocyanat available space x 0,85).

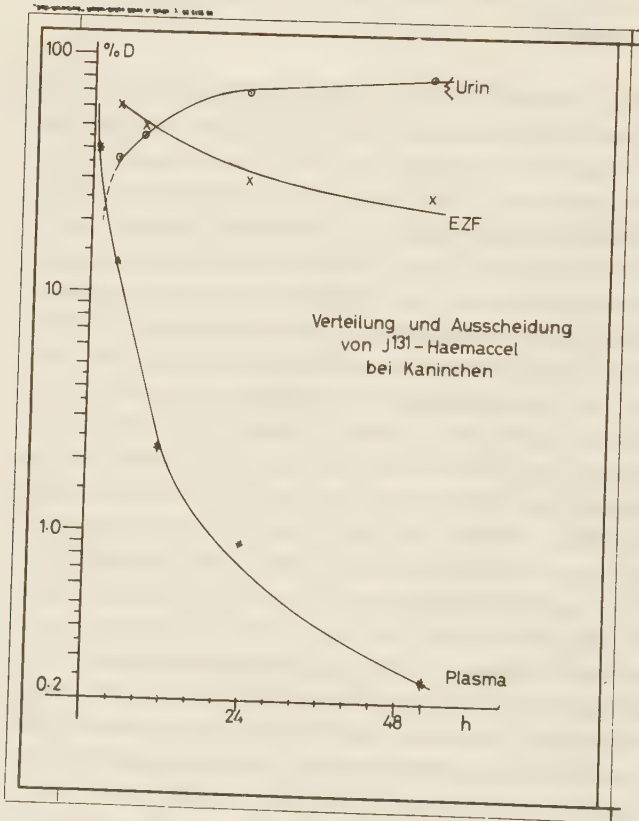


Abb. 18

Nach Erreichen der maximalen J 131-Gelatine-Aktivitätsmenge im Interstitium nahm die Aktivität im Gewebe und in der Blutbahn mit unterschiedlicher Geschwindigkeit ab. Während die Halbwertszeit für die rasche Aktivitätsabnahme von J 131-Haemaccel im Mittel 125,6 min betrug, wurde nach abgeschlossener Verteilung im Organismus, das heißt nach der 16.Stunde, eine Halbwertszeit für die Aktivitätsabnahme im Kreislauf von 12,8 - 16 Stunden festgestellt. Das virtuelle Gesamtverteilungsvolumen, das durch Extrapolation der Meßwerte im Serum nach der 16.Stunde auf To berechnet wurde, lag zwischen 5 und 12,2 l. Aus diesem Verteilungsvolumen wurde das J 131-Haemaccel mit einer Rate von 0,072 - 0,009%/min entfernt, d.h. in einer Minute wurden ca. 7 - 11,5 ml Gewebsflüssigkeit von der Aktivität befreit.

Zwischen der Abnahme der Aktivität im Blutserum und der Abnahme der Aktivität im Interstitium bestanden deutliche Unterschiede. Zwischen der 4. und 24.Stunde nahm die Aktivität im Gewebe mit einer Halbwertszeit von 20 Stunden ab. Zwischen der 24. und 52.Stunde mit einer Halbwertszeit von 33 Stunden, während im Serum die Aktivität in diesem Zeitraum mit einer Halbwertszeit von 14,8 Stunden im Mittel abnahm. J 131-Gelatine wird also doppelt so schnell aus der Blutbahn wie aus dem Gewebe eliminiert. Die Unterschiede in der Aktivitätsabnahme im Serum und Gewebe sind nur dahingehend zu interpretieren, daß der Einstrom von J 131-Gelatine ins Gewebe zwar sehr schnell, der Rückstrom aus dem Gewebe in die Blutbahn dagegen sehr langsam erfolgt. Dadurch kommt es durch den raschen Abstrom von J 131-Gelatine aus der Blutbahn und zwar

1. infolge Ausscheidung aus dem Gesamtorganismus und
2. durch Abwanderung ins Gewebe zu einem ansteigendem Aktivitätsgradienten zwischen Gewebe und Blut. Bei Berechnung der renalen Clearance aus der Aktivität bei fal-

lendem Plasmaspiegel wird dann die renale Clearance (anfangs $6,65 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, später $24,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) infolge der ansteigenden Aktivitätsgradienten zwischen Gewebe und Blut zu hoch eingeschätzt.

Der verlangsamte Rückstrom aus dem Gewebe in die Blutbahn und der dadurch bedingte Aktivitätsgradient ist möglicherweise auf eine Speicherung von J 131-Haemaccel in verschiedenen Organen, d.h. auf eine Deponierung in sogenannte tiefen Kompartments, zu beziehen.

Wegen dieser eindeutigen Unterschiede in der Elimination von J 131-Gelatine aus Extra- und Intravasalraum war es notwendig, die Verteilung von J 131-Gelatine in einzelnen Organen zu untersuchen.

Zum Zeitpunkt der Tötung, d.h. 2,5 Tage nach der J 131-Haemaccel-Gabe, waren im Gesamtorganismus noch ca. 10 % der Dosis enthalten. Mit dem Urin waren 83 % der Dosis, mit dem Stuhl 3,48 % der Dosis ausgeschieden worden. Die Aktivität des Darminhaltes am letzten Tage wurde jedoch nicht mehr gemessen. Der tatsächlich über den Intestinaltrakt ausgeschiedene J 131-Anteil dürfte daher größer als 3,5 % sein. Von der im Organismus verbliebenen J 131-Gelatine-Dosis konnte in den einzelnen Organen die in Tabelle XIII aufgeführten Mengen wiedergefunden werden. Die größten Mengen enthielten Leber (1,4 %) und Niere (1,5 %). Genaue Angaben über die absoluten Mengen in Haut und Muskel konnten nicht gemacht werden, da das Gewicht dieser Organe nicht quantitativ bestimmt werden konnte. Verunreinigungen der Haut mit Faeces und Urin führen außerdem zu falschen Ergebnissen. Es wurde deshalb nur die Aktivität in der Nackenhaut gemessen.

Aus den Daten der Tabelle XIII geht hervor, daß die Niere die größte Aktivität in % der Dosis pro Gramm Feucht-

	% Dosis (pro Gesamtorgan)				% Dosis/g Feuchtgewicht				Aktivität Niere:Organ
	K ₁	K ₂	K ₃	M	K ₁	K ₂	K ₃	M	
Niere	1,214	1,39	1,80	1,50	0,194	0,14	0,277	0,204	
Schilddrüse	0,0042	0,0087	0,0051	0,006	0,028	0,048	0,0328	0,036	5,7
Milz	0,004	0,0092	0,0036	0,0056	0,0023	0,044	0,002	0,0161	12,7
Leber	1,58	1,25	1,40	1,41	0,021	0,0086	0,01	0,0132	15,5
Lunge	0,0136	0,0085	0,029	0,017	0,001	0,00053	0,0021	0,012	17,0
Magen	0,04	0,0067	0,06	0,056	0,0013	0,009	0,00187	0,00406	50,0
Herz	0,03	-	0,01	0,02	0,0039	-	0,00124	0,0017	120,0
Haut					0,0022	0,001	0,00124	0,00148	138,0
Serum	0,128	0,132	0,16	0,14	0,0018	0,00087	0,0011	0,00126	162,0
Muskel	1,04	0,42	0,292	0,587	0,0019	0,00042	0,0004	0,0009	227,0
Gehirn	0,0014	0,0009	0,0018	0,00137	0,00016	0,00009	0,0002	0,00015	136,0
Liquor					0,00004		0,000036	0,00002	1200,0
Galle				83	0,004	0,00078		0,00239	85,5
Urin									
Faeces				3,5					

Tabelle XIII: Verteilung von J 131 in % Dosis in den Organen von
3 Kaninchen (K) 2,5 Tage nach der Injektion von 100 μ C J 131 Gelatine

M = Mittelwert

gewicht enthält. Bezogen auf 1 g Feuchtgewicht enthält die Niere etwa 6 mal so viel Aktivität wie die Schilddrüse. Im Vergleich zur Niere betrug die J 131-Aktivität pro Gramm Feuchtgewicht in Milz, Leber und Lunge nur 1/13 - 1/17. Diese drei Organe enthielten höhere J 131-Aktivitäten als Magen, Herzmuskel, Haut und Serum. Im Vergleich zur Niere enthielten diese Organe nur 1/50 bis 1/160 der Aktivität pro Gramm Feuchtgewicht. Noch geringere Mengen waren in der Muskulatur, im Gehirn, dem Rückenmark und dem Liquor enthalten. In das ZNS tritt J 131-Gelatine nur in unbedeutenden Mengen über. So betrug die Relation der J 131-Aktivität pro Gramm Feuchtgewicht von Niere und Gehirn bzw. Niere und Liquor 1360 : 1 bzw. 10200 : 1. Die im Gehirn gemessene Aktivität kann darüber hinaus auch noch durch geringe Blutmengen der Hirngefäße bedingt sein. In der Galle wurde bei zwei Tieren eine Aktivität von 0,00239 % Dosis/ml gefunden. Diese Aktivitätsmenge entsprach etwa der Serumaktivität oder aber sie war doppelt so groß. Der Nachweis von Aktivität in der Galle macht es wahrscheinlich, daß die im Stuhl gemessene Aktivität fast ausschließlich aus der Galle stammt. Eine Ausscheidung von J 131-Gelatine mit Darmsekreten müßte noch untersucht werden.

Um festzustellen, ob markierte Gelatine auch in Zellen übertritt, wurde für die Muskulatur die intra- und extracelluläre Verteilung von J 131-Haemaccel berechnet. Bei diesen Tieren war die Extracellulärflüssigkeit mit Natriumthiocyanat und das Gesamtkörperwasser mit Tritiumwasser bestimmt worden. Nach Abzug der Extracellulärflüssigkeit vom Gesamtkörperwasser ergibt sich das Intracellulärwasser.

Bei den vier Tieren wurde eine normale Körperzusammensetzung gefunden (Tabelle XIV). Das Körpergewicht betrug 63,1 %/kg, die Extracellulärflüssigkeit 27,3 %/kg, das Intracellulärwasser 35,7 %/kg. Intracellulärwasser und Zellmasse stehen in enger Beziehung. Der intracelluläre Wassergehalt von 1 g Muskel beträgt ca. 70 %. Bei bekanntem Intracellulärwasser ist es daher möglich, auch die Zellmasse zu berechnen.

In der Muskulatur wurde nach 2,5 Tagen eine Aktivität von 0,0004 %/g Feuchtgewicht gefunden. Da die Muskulatur ca. 22 % Extracellulärflüssigkeit enthält und in dieser die J 131-Gelatine-Aktivität nach abgeschlossener Verteilung etwa gleich groß ist wie im Serum, kann die extracelluläre Aktivität folgendermaßen berechnet werden:

$$\text{Intracelluläre Aktivität} = \text{Gesamtaktivität/g Muskel} - \text{EZF-Aktivität/g Muskel}$$
$$\text{EZF-Aktivität/g Muskel} = \text{EZF-Vol/g Muskel} \times \text{Plasmakonz/ml.}$$

Bei einer Gesamtaktivität von 0,0004 bis 0,0019 % Dosis/g Muskel waren in der Extracellulärflüssigkeit der Muskulatur ca. 0,000126 % Dosis enthalten. Der Anteil an J 131-Gelatine in der Muskelzelle selbst betrug 0,000623 % Dosis oder 30 - 70 % der Gesamtaktivität pro Gramm Muskel.

Die Messung der Aktivität zeigte, daß in verschiedenen Organen nach 2,5 Tagen nur ca. 4 % der Dosis vorhanden waren. Ein vollständiges Wiederfinden der Dosis gelang nicht, da der absolute Gehalt an J 131-Haemaccel in der Muskulatur, der Haut und im Skelett nicht bestimmt wurde. Zumindest zeigen aber diese Untersuchungen, daß J 131-Gelatine schon nach 2,5 Tagen zu 90 % den Organismus verlassen hat und nur geringe Mengen vorwiegend in Niere und Leber kurzfristig gespeichert bzw. angereichert werden.

	K ₁	K ₂	K ₃	K ₄
kg	2,5 kg	2,7 kg	2,6 kg	3,0 kg
PLV	0,108 1 4,32 % kg	0,133 1 49,3 % kg	0,145 1 5,57 % kg	0,153 1 5,1 % kg
TBW	1,63 1 65,2	1,63 1 60,3	1,56 1 60,0	1,92 1 64,0
EZF	0,665 1 26,6	0,53 1 19,7	0,7 1 26,9	0,85 1 28,3
ICW	0,965 1 38,6	1,10 1 40,7	0,86 1 33,0	1,07 1 35,6
LBM	2,24 kg 89,5	2,26 kg 83,8	2,14 kg 82,3	2,64 kg 88,0
TBS	0,87 kg 34,8	1,07 kg 39,6	1,04 kg 40,0	1,08 kg 36,0
TBF	0,26 kg 10,4	0,44 kg 16,3	0,46 kg 17,7	0,36 kg 15,3
FFS	0,61 kg 24,4	0,63 kg 23,3	0,58 kg 22,3	0,72 kg 23,9
CBM	1,375 kg 55,0	1,575 kg 58,2	1,23 kg 47,2	1,53 kg 51,0
BONE etc	0,2 kg 8,0	0,155 kg 5,78	0,21 kg 8,6	0,26 kg 8,5
ICW:TBW	59 %	67 %	55 %	56 %

Tabelle XIV: Körperzusammensetzung von vier Kaninchen

Kg = Körpergewicht
 PLV = Plasmavolumen
 TBW = total body water
 EZF = Extracellulärflüssigkeit
 ICW = Intracellulärwasser
 LBM = Lean body mass (fettfreie Körpermasse)
 TBS = total body solids
 TBF = total body fat
 FFS = fat free solids
 CBM = Zellmasse
 BONE etc = Knochen und Bindegewebe

DISKUSSION

=====

In der vorliegenden Arbeit wurden Untersuchungen mit einer Gelatine-Präparation (Haemaccel H) durchgeführt, die im Gegensatz zu der handelsüblichen Gelatine-Lösung (Mn = 24500) ein höheres Molekulargewicht (Mn = 30 000) besitzt.

Nach Haemaccel H kam es zu einer Vergrößerung des Plasmavolumens. Am Ende der Infusion waren von dem infundierten Volumen, das bei Normalpersonen 1 000 ml, bei chronisch Nierenkranken 500 ml betrug, noch 55 bzw. 75% der applizierten Gelatine-Menge in der Blutbahn. Nach Infusion der Gelatine-Lösung kommt es nicht zu einem überschießenden Flüssigkeitseinstrom aus dem Gewebe in die Blutbahn wie es AHNEFELD u. Mitarb. (1965), GRUBER und SIEGERIST (1962), SCHWARTZKOPFF u. Mitarb. (1961, 62) für nieder- und höhermolekulares Dextran gezeigt haben. Schon während der Infusion und auch danach strömt Gelatine in das extravasale Gewebe ab, was anfangs zu einer Vergrößerung des extravasalen Flüssigkeitsvolumens führt. Bei Schockpatienten mit einer Dehydratation des Extravasalraumes ist eine Vergrößerung dieses Kompartments durchaus sinnvoll. Im Schock ist grundsätzlich eine Normalisierung der Intra- und Extravasalflüssigkeit erforderlich. Im Vergleich zur Volumenwirksamkeit von handelsüblicher Gelatine-Lösung bei normo- und leicht hypovolämischen Versuchspersonen, die am Ende der Infusion eine Volumenzunahme von 50 - 60 % der applizierten Dosis zeigten (HAVERS u. Mitarb., 1962; SCHWARTZKOPFF u. Mitarb. 1968), ist der Volumeneffekt von Haemaccel H etwas günstiger.

Für die Praxis ist es wichtig zu wissen, über welchen Zeitraum die Vergrößerung des Plasmavolumens nach einer

Gelatine-Infusion anhält. Durch mehrfache Bestimmung des Plasmavolumens bei Normalpersonen konnte nachgewiesen werden, daß der nach einer Stunde festgestellte Volumenzuwachs mit einer Halbwertszeit von 7,6 Std. abklingt. In gleicher Weise verhielt sich auch die zirkulierende Gelatine-Menge (HWZ = 7,4 Std.). Mit Haemaccel H wurden insgesamt eine etwas längere Halbwertszeit für den Schwund des infundierten Volumens und für die Abnahme der zirkulierenden Gelatine-Menge im Vergleich zur handelsüblichen Gelatine nachgewiesen.

Für das handelsübliche Präparat fanden HAVERS u.Mitarb. (1962), CAVAZZA u.Mitarb.(1963) sowie PATTONO (1963) Halbwertszeiten zwischen fünf und sechs Stunden. Auch die im Tierversuch bei Hunden und Ratten ermittelten Halbwertszeiten von vier bis fünf Stunden (CZOK 1959; MUSCHAWECK 1962) sind für die handelsübliche Gelatine kürzer als für Haemaccel H. Die längere Halbwertszeit dieser Präparation dürfte mit dem größeren Molekulargewicht zu erklären sein.

Der längere Volumeneffekt dieser Gelatinepräparation konnte auch durch die Messung von Hämatokrit und Gesamteiweiß im Serum belegt werden. Beide Werte, die unmittelbar nach der Infusion auf 85 bzw. 88 % des Ausgangswertes abgesunken waren, hatten nach zehn Stunden diesen noch nicht wieder erreicht. Ähnliche Befunde wurden von BEDARIDA (1963), PATTONO (1963) sowie SCHWARTZKOPFF u. Mitarb.(1968) für handelsübliche Gelatine erhoben.

Für eine sinnvolle intravasale Volumentherapie wäre es erstrebenswert, wenn die Industrie Infusionslösungen auf Gelatine-Basis herstellte, deren Verweildauer in der Blutbahn länger ist als bei den bisherigen Präparationen. Diese Lösungen müßten Gelatinemoleküle von einem einheit-

lichen Molekulargewicht von etwa 40 000 enthalten, sie dürften bei einer Temperatur bis zu 0°C nicht gelieren und keine antigenen Eigenschaften besitzen.

Im Gegensatz zu Normalpersonen wurde bei Patienten mit Nierenerkrankungen verschiedener Genese und hochgradiger Retentionsurämie eine wesentlich kürzere Halbwertszeit für die Rückkehr des durch Gelatine-Infusion vergrößerten Plasmavolumens festgestellt, obwohl bei diesen Patienten die Verweildauer von Gelatine im Organismus länger war. Die schnellere Rückkehr des vergrößerten Plasmavolumens auf den Ausgangswert und somit der größere Abstrom von Flüssigkeit ins Gewebe bei Nierenkranken kann mit einer gestörten Kapillarpermeabilität erklärt werden.

Während bei Normalpersonen die Normalisierung eines vergrößerten Plasmavolumens über Volumenrezeptoren mit verminderter ADH-Inkretion und sekundär gesteigerter Diurese verständlich wird, ist die Normalisierung eines vergrößerten Plasmavolumens bei Nierenkranken über hormonelle Regulationsmechanismen nicht ohne weiteres zu interpretieren, da die Nierenfunktion teilweise völlig eingeschränkt war. Die Nieren sprachen zwar mit einer gesteigerten Diurese auf Gelatine an, jedoch blieb die Urinausscheidung weit hinter derjenigen von Normalpersonen zurück.

In den beiden ersten Stunden nach der Infusion wurden bei Normalpersonen die größten Gelatine-Mengen mit dem Urin ausgeschieden. Insgesamt waren es in zehn Stunden bis zu 40 % der Dosis. Teilweise überschritt das Urinvolumen in diesem Zeitraum die zugeführte Volumenmenge. Eine Diuresesteigerung ist jedoch bei Schockpatienten nicht ganz problemlos. Die anfänglich erfolgte Vergrößerung der Extra-

cellularflüssigkeit, die durch Abstrom von Gelatine ins Gewebe bedingt ist, kann durch den vermehrten Harnfluß rückgängig gemacht werden. Wenn zusätzlich keine Elektrolytlösungen infundiert werden, kann es zu einer Dehydratation des intra- und extracellulären Raumes kommen. Die vermehrte Ausscheidung von Urin mit Zunahme der Diurese und der freien Wasserclearance belegt die Vermutung von HENRY und GAUER (1963), daß eine Vergrößerung des intravasalen Volumens von Volumenrezeptoren des rechten Vorhofs registriert und von diesen sekundär die ADH-Ausschüttung gehemmt wird. Auch andere Autoren haben gezeigt, daß eine Blutvolumenzunahme von 15 - 30 % mit einer vermehrten Flüssigkeits- und Salzausscheidung einhergeht (ATKINS u.Mitarb., 1959; BARATZ u.Mitarb., 1960; BORST, 1948; GOODYER u.Mitarb., 1955; LOMBARDO u.Mitarb., 1951; NETRAVISESH u.Mitarb., 1950; PABST, 1959; PEARCE, 1959).

Die Normalisierung des intravasalen Volumens erfolgt aber nicht nur über eine gesteigerte Diurese, sondern - wie ausgeführt - auch durch Abstrom von Gelatine ins Gewebe. Der Anteil an Gelatine, der aus der Blutbahn unter und nach der Infusion ins Gewebe abdifferndierte, war größer als der Anteil, der über die Nieren eliminiert wurde. So fanden sich bei älteren Normalpersonen nach zwei Stunden 25 % der Dosis im Interstitium, während 15% mit dem Urin ausgeschieden waren. In der Extra-Vasalflüssigkeit von Nierenkranken konnte zwei Stunden nach der Infusion eine Gelatine-Menge von 30 - 40 % der Dosis errechnet werden. Die größere Menge bei den Nierenkranken ist darauf zurückzuführen, daß bei ihnen in dem gleichen Zeitraum entweder gar keine Gelatine oder aber nur wenige Prozent der Dosis mit dem Urin eliminiert wurden. Die Nierenkranken zeigten darüber hinaus auch noch einen kontinuierlichen Anstieg der Gelatine-Menge in der Extracellulärflüssigkeit bis zur 10.Stunde, während bei Nierengesunden in diesem Kompartment schon nach zwei Stunden

die maximale Konzentration erreicht war.

Im Gegensatz zu den Nierengesunden weisen die Nierenkranken auch eine längere Verweildauer von Gelatine im Blutkreislauf und im Gesamtorganismus auf.

Im Blutserum von Normalpersonen und Nierenkranken nahm die zirkulierende Gelatine-Menge biphasisch ab. Der rasche Teil der Kurve repräsentierte den Abstrom von vorwiegend niedermolekularen Anteilen der Gelatine-Lösung ins Gewebe und die Ausscheidung über die Nieren.

Die zirkulierende Gelatine-Menge nahm während einer Beobachtungsperiode von zehn Stunden bei oligurischen Patienten mit einer Halbwertszeit von 8,8 Stunden, bei anurischen Patienten mit einer solchen von 10 Stunden ab. Im Vergleich zu Nierengesunden ist dieser Unterschied nicht sehr groß. Das Plasma der Nierenkranken enthielt jedoch nach 10 Stunden Gelatine-Mengen bis zum ein- bis zweifachen der Plasmagelatine-Konzentration von Normalpersonen. Der geringere Schwund von Gelatine bei Nierenkranken hängt mit der geringeren Ausscheidung über die Nieren zusammen. Bei anurischen Patienten muß der Schwund im Blutserum zusätzlich mit einer Ausscheidung von Gelatine über den Darm bzw. mit einer Metabolisierung derselben gedeutet werden.

Um die Ausscheidung über den Darm bei Nierenkranken belegen zu können, wurden Vergleichsuntersuchungen mit J 131 markiertem handelsüblichen Haemaccel bei Normalpersonen und bei Nierenkranken durchgeführt. Der Schwund von J 131 Gelatine erfolgte innerhalb der ersten zehn Stunden bei Normalpersonen mit einer Halbwertszeit von vier Stunden. Er war wesentlich größer als der Schwund von inaktiver Gelatine. Der schnellere Schwund von radioaktiv markierter Gelatine als von inaktiver Gelatine ist mit einem größeren Übertritt der markierten als der unmarkierten

Gelatine in das extravasale Gewebe zu erklären. In dieses Kompartiment traten in vier Stunden bis zu 60 % der J 131 Gelatine-Dosis über. Auch wurde in zehn Stunden eine größere Menge von J 131 Gelatine über die Nieren als von Haemaccel H eliminiert. Eine Verlaufsbeobachtung der J 131 Gelatine-Aktivität im Blutserum über einen Zeitraum von 5 Tagen ergab, daß von der injizierten Dosis nach fünf Tagen bis zu 90 % mit dem Urin und der Faeces ausgeschieden wurden.

Im Organismus selbst wird offenbar die markierte Gelatine durch Fermente abgebaut oder aber das J 131 durch Dejodasen vom Gelatine-Molekül abgespalten. Hierfür spricht der Befund, daß die Clearance von J 131 in den ersten drei Tagen mit $16 - 18 \text{ ml/min/1,73m}^2$ bei Normalpersonen relativ konstant war, um erst am vierten und fünften Tage etwas abzusinken. Im Vergleich hierzu konnte mit inaktivem Haemaccel H bei Normalpersonen eine Clearance von $7,5 \text{ ml/min/1,73m}^2$ in der ersten Stunde nach der Infusion festgestellt werden, die danach bis zur 10. Stunde auf $1,53 \text{ ml/min/1,73m}^2$ abnahm. Auch mit handelsüblicher Gelatine wurde ein ähnliches Verhalten der renalen Clearance festgestellt. Insgesamt ist für dieses Präparat die Clearance etwas größer als für Haemaccel H. Sie betrug $18 - 21 \text{ ml/min/1,73m}^2$ in der ersten Stunde und sank bis zur 10. Stunde auf $1,0 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ab (SCHWARTZKOPFF u. Mitarb. 1968)

Diese mit der Hydroxyprolinmethode ermittelte abnehmende renale Clearance von Gelatine ist mit einer Inhomogenität der Gelatine-Moleküle zu erklären. Die Konstanz der Clearance von J 131 Gelatine könnte im Vergleich zu dem Verhalten von inaktiver Gelatine mit einer relativen einheitlichen Molekulargröße der markierten Substanz gedeutet werden. Wahrscheinlicher ist jedoch, daß im Urin vorwiegend freies Jodid gemessen wurde.

Innerhalb von 24 Stunden wurden 40 - 45 % der zugeführten Dosis inaktiver Gelatine bei Normalpersonen im Urin wiedergefunden, also nur 1/3 weniger als von der J 131-Aktivität (60%). Dennoch gelingt es über einen längeren Zeitraum mit der Hydroxyprolinmethode nicht, die zugeführte Gelatine quantitativ im Urin zu erfassen. Genauere Anhaltspunkte über die Verweildauer von Gelatine ergeben deshalb Untersuchungen mit markierter Gelatine, obwohl für diese Substanz die Einschränkung einer unkontrollierbaren Abspaltung von J 131 im Blut oder speziellen Organen gemacht werden muß. Mit J 131 Gelatine wurde bei Gesunden innerhalb von 5 Tagen 85 % der Dosis im Urin wiedergefunden. Beim Kaninchen waren es nach 2,5 Tagen schon 83 - 85 % der Dosis. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion scheiden sowohl von der inaktiven als auch von der aktiven Gelatine wesentlich weniger über die Nieren als Normalpersonen aus. Oligurische Patienten eliminierten in zehn Stunden von inaktiver Gelatine im Mittel 8,5 % der Dosis mit dem Urin, während ein anderes Kollektiv oligurischer Patienten nur 12,5 % der J 131 Gelatine-Dosis innerhalb von 5 Tagen ausschied. Die zuerst genannten Nierenkranken, die 8,5 % der inaktiven Gelatinedosis in zehn Stunden eliminierten, hatten jedoch noch eine bessere Nierenfunktion als die zuletzt aufgeführten oligurischen Patienten. Darüber hinaus ist auch zu berücksichtigen, daß die oligurischen Patienten, die J 131 Gelatine erhalten hatten, einer zweimaligen Hämodialyse von 13 Stunden in einem Zeitraum von 7 Tagen unterzogen wurden und durch die beiden Hämodialysen jeweils 57 % bzw. 25 % der zirkulierenden J 131-Aktivität aus dem Kreislauf entfernt werden konnten. Da Intra- und Extravasalraum in enger Beziehung zueinander stehen, dürfte die Abnahme der intravasalen Aktivität mit einer solchen der extravasalen Aktivität einhergehen. Da normalerweise Gelatine

nicht die Dialysiermembranen permeieren kann, ist die Abnahme der J 131-Aktivität während der Dialyse nur auf Entfernung von freiem J 131 zu erklären. Durch die Hämodialyse wurde die J 131-Aktivität im Blutserum um etwa den gleichen Betrag reduziert wie das Serunkreatinin. Auffällig ist der Befund, daß nach der zweiten Hämodialyse die Serumaktivität wesentlich geringer abnahm und unter der prozentualen Reduzierung des Serunkreatinins lag.

Grundsätzlich ergaben jedoch die Untersuchungen mit J 131 Gelatine, daß bei Nierenkranken vor und auch nach den Hämodialysen die zirkulierenden J 131 Gelatine-Mengen nach drei und sechs Tagen wesentlich höher sind (bis zu fünfzehn mal) als bei gesunden Personen, und daß der nicht dialysierbare J 131-Aktivitätsanteil mit einer Halbwertszeit von mehr als drei Tagen absinkt.

Eine längere Verweildauer von Gelatine im Organismus von Nierenkranken kann bei häufigen Verabfolgungen von Gelatine-Präparaten zur Ablagerung von Gelatine in parenchymatösen Organen führen. Ferner kann es zu einer Vergrößerung des Plasmavolumens kommen, wenn die Gelatine-Konzentration im Blutserum einen bestimmten Wert überschreitet, d.h. mehr als 20 % D/l beträgt. Eine zusätzliche Vergrößerung des Plasmavolumens ist bei Nierenkranken nicht sinnvoll, da das Plasmavolumen infolge eingeschränkter Flüssigkeitsausscheidung schon primär vergrößert ist. Die Gefahr eines Lungenödems wird durch eine intravasale Volumenvergrößerung begünstigt. Eine allmähliche Kumulation von Gelatine im Kreislauf konnte bei zehn Patienten des Hämodialysedauerprogramms beobachtet werden, wenn mehrfach zur Füllung der Dialysiermembranen Gelatine verwandt wurde. Der Anstieg der Gelatinekonzentration im Blutserum war nach zweimaliger Infusion von 500 ml 3,5%-iger Gelatine pro Woche zwar sehr gering, jedoch muß bei

Beibehaltung dieser Dosis über einen Zeitraum von 90 Tagen mit einer Vergrößerung des Plasmavolumens gerechnet werden.

Der Abbau und die Ausscheidung von Gelatine über den Darm reichen dann zur Vermeidung einer Kumulation nicht aus. Der Abbau beträgt nach Untersuchungen mit H^3 markierter Gelatine 7,7 %/die (SCHWARTZKOPFF, 1969). Über eine Ausscheidung von Gelatine über den Darm von Nierenkranken lagen bisher noch keine Ergebnisse vor. Mit der Hydroxyprolinmethode ist der Nachweis von Gelatine im Darm sehr problematisch, da native, aus dem Blut in das Darmlumen abgegebene Gelatine durch eiweißspaltende Fermente des Darmsaftes abgebaut wird. Das gleiche gilt auch für radioaktiv markierte Gelatine, jedoch ist der Nachweis von J 131-Aktivität einfacher als der chemische Nachweis von Bruchstücken des Gelatinemoleküls. Die Jodaktivitätsmessung erlaubt aber auch nur bedingte Rückschlüsse. Es kann nicht entschieden werden, ob es sich um freies J 131 des Blutes oder aber um im Darmlumen frei gewordenes Jodid handelt. Die Gesamtausscheidung von J 131 mit dem Faeces war bei Normalpersonen und Nierenkranken mit 5,5 und 17,0 % in fünf Tagen jedoch größer als die Ausscheidung von J 131 Jodid bei Patienten, bei denen ein Schilddrüsenfunktionstest mit J 131 durchgeführt wird. Bei diesen Patienten beträgt die Gesamt J 131-Ausscheidung über den Darm insgesamt nur 1 - 2 % der Dosis (BANSI, 1961), sie liegt also unter der Ausscheidung von J 131 Gelatine bei Gesunden.

Die Organverteilung von J 131 Gelatine wurde bisher ebenfalls nicht untersucht. Die Ergebnisse beim Kaninchen zeigen, daß J 131 bevorzugt in der Niere und Leber gespeichert wird. Die in diesen Organen nach 2,5 Tagen gefundenen Mengen betragen nur 1,5 bzw. 1,4 % der Dosis.

Als Ausscheidungsorgan hat die Niere die höchste Aktivität pro Gramm Feuchtgewicht. Bei chronisch Nierenkranken ist die Ablagerung von Gelatine in der Niere von geringer Bedeutung, wenn die Patienten in das Hämodialyseprogramm aufgenommen sind. Ob in der Leber dieser Kranken infolge der verminderten Ausscheidung mehr Gelatine gespeichert wird und ob hierdurch wesentliche Funktionen dieses Organes beeinträchtigt werden, kann zur Zeit noch nicht entschieden werden.

Aufgrund der langsamen Kumulation von Gelatine im Organismus, die nach mehrfachen, in kurzen Abständen durchgeführten Infusionen beobachtet wurde, sollte bei Nierenkranken nur einmal wöchentlich Gelatine in einer Dosis von 500 ml (3,5 %) verabfolgt werden.

ZUSAMMENFASSUNG

=====

1. Eine Infusion mit Haemaccel H führt zu einer größeren Zunahme des Plasmavolumens als eine Infusion mit handelsüblichem Haemaccel. Bei Normalpersonen ist am Ende einer Infusion von 1 000 ml Haemaccel H bei einer Infusionszeit von 56 min das Plasmavolumen um 557 ml erhöht. Das infundierte Volumen verschwindet aus dem Kreislauf mit einer Halbwertszeit von 7,6 Stunden oder einer Rate von 9,5 %/h. Nach 10 Stunden kann noch ein Volumenzuwachs von 239 ml festgestellt werden. Die Vergrößerung des Plasmavolumens drückt sich auch in einer Senkung des Hämatokrits und des Serumeiweißes aus.
2. Gelatine wird unterschiedlich schnell aus dem Kreislauf eliminiert. 60 min nach Infusionsbeginn sind nur noch 65 %D im Kreislauf nachweisbar. Die Halbwertszeit für den langsamen Volumenabstrom beträgt 7,4 Stunden.
3. Gelatine wird überwiegend über die Niere ausgeschieden. In zehn Stunden konnten 37,5 %D im Urin nachgewiesen werden. Die renale Gelatineclearance beträgt anfangs $7,51 \text{ ml/min/1,73m}^2$ und fällt bis zur zehnten Stunde auf $1,35 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ab. Die Totalclearance ist anfangs kleiner als die renale Clearance. Sie beträgt 5,6 ml/min.
4. Nach zwei Stunden ist ein Diffusionsgleichgewicht zwischen Blutbahn und Gewebe erreicht. Es befinden sich zu diesem Zeitpunkt 25 %D im Gewebe, 60 %D in der Blutbahn und 15 %D im Urin.

5. Unter der Haemaccel H-Infusion wird die Diurese, die Natrium- und Kalium-Elimination sowie die Kreatinin- und die osmolare Clearance gesteigert.
6. Bei zwölf chronisch Nierenkranken führte eine Infusion von 500 ml Haemaccel H zu einem Plasmavolumenzuwachs von 375 ml. Die Halbwertszeit für die Abnahme des durch die Infusion vergrößerten Plasmavolumens betrug 3,8 Std., die für die in der Blutbahn zirkulierende Gelatinemenge 10,2 Std.
7. Bei Nierenkranken konnte im Urin in 10 Stunden 2,5 - 12,1 % der Gelatine-Dosis wiedergefunden werden. Auch bei diesen Patienten bewirkt eine Haemaccel H-Infusion eine Steigerung der Diurese, der Natrium- und Kalium-Elimination.
8. Bei anurischen und oligurischen Patienten war der Übertritt von Haemaccel H in den extravasalen Raum etwa gleich groß (58 % bzw. 62 %). Die Abstromgeschwindigkeit von Gelatine aus dem Kreislauf betrug bei anurischen Patienten 10 Stunden, bei oligurischen Patienten 8,8 Stunden.
9. Bei zehn Patienten des Dauerhämodialyseprogramms zeigten die Gelatine-Konzentration und die zirkulierende Gelatine-Menge am Ende von vier aufeinanderfolgenden 12 stündigen Hämodialysen, bei denen jeweils 500 ml Haemaccel H als Füllvolumen der Dialyseschläuche verwendet worden war, eine Tendenz zum Anstieg, ebenso wurde die Halbwertszeit für die Abnahme der Gelatine-Konzentration länger. Nach 30 - 40 Infusionen von je 500 ml 3,5 %igem Haem - accel H zweimal wöchentlich dürfte im Serum eine Gelatine-Konzentration erreicht werden, die zu einer Vergrößerung des Plasmavolumens führt.

10. Bei 7 Normalpersonen verteilte sich J 131 Gelatine in vier verschiedenen großen virtuellen Volumina mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten. Als Erklärung hierfür wird eine unterschiedliche Molekülgröße oder eine Abspaltung des Jodids vom Gelatinemolekül durch Dejodasen des Blutes diskutiert. In 5 Tagen wurden 83 % der Dosis über die Nieren und 5,5 %D über den Intestinaltrakt eliminiert. Die Elimination von J 131 mit den Faeces liegt höher als bei Patienten, bei denen ein Schilddrüsenfunktionstest mit J 131 durchgeführt worden war.
11. Bei Nierenkranken war die J 131-Aktivität im Blut 2 - 3,75 Tage nach der Injektion vor und nach einer Hämodialyse noch 15-10 mal so hoch wie bei Normalpersonen. Die Aktivitätsabnahme erfolgte bei den Patienten mit Nierenrestfunktion rascher als bei den anurischen Patienten und Normalpersonen. Zwischen J 131-Elimination über die Niere und Urinvolumen besteht eine positive Korrelation. Normalpersonen eliminieren über die Niere innerhalb von 5 Tagen 5 mal so viel J 131 wie oligurische Patienten. Über den Intestinaltrakt wird jedoch von Nierenkranken vermehrt J 131 ausgeschieden.
12. Untersuchungen mit J 131 Gelatine am Kaninchen zeigten, daß nach 2,5 Tagen von J 131 Gelatine bis 90 % den Organismus verlassen haben und nur geringe Mengen in Leber (1,4 %) und Niere (1,5 %) nachgewiesen werden konnten.

LITERATUR

=====

AHNEFELD, F.W., M. HALMÁGYI, K. ÜBERLA

Untersuchungen zur Bewertung kolloidaler Volumen-
ersatzmittel.

Anaesthesist 14, 137 (1965)

ANDREUCCI, S.

Die Typisierung des Blutes und der Einsatz eines
neuen Plasmaexpanders (Emagel)

Minerva anest. 29, 342 (1963)

ATKINS, E.L., J.W. PEARCE

Mechanism of the renal response to plasma volume
expansion

Canad. J. Biochem. 37, 91 (1959)

BANSI, H.W.

Schilddrüsendiagnostik mit Radiojod.

In: Schwiegk, H. und F. Turba: Künstliche radioaktive
Isotope, 581

Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg (1961)

BARATZ, R.A., R.C. INGRAHAM

Renal hemodynamics and antidiuretic hormone release
associated with volume regulation

Amer. J. Physiol. 198, 565 (1960)

BEDARIDA, G., P. CIPOLLI, B. MAGRASSI, S. MARIGA, R. TURPINI

Studio sperimentale e clinico sopra un plasmaexpander
nella terapia di sostituzione della massa circolante

Minerva anest. 29, 328 (1963)

BIRKE, G., S.O. LILJEDAHN, L.O. PLANTIN, A. RIEGER

Blood volume and plasma protein. I. Changes in blood
volume and plasma proteins after bleeding in spenec-
tomized dog

Acta chir. scand. 132, 477 (1966)

BORST, J.G.G.

The maintenance of an adequate cardiac output by the regulation of the urinary excretion of water and sodium chloride; an essential factor in the genesis of edema

Acta med.scand. 130, Suppl.207,1 (1948)

BRINKMANN, E.R., A.KELLERMANN

Der Schock und seine Behandlung mit dem Plasmaexpander Haemaccel

Med.Klinik 58, 1074 (1963)

CAMPBELL, D.H., J.B.KOEPFLI, L.PAULING, N.ABRAHAMSON,
W.DANDLIKER, G.A.FEIGEN, F.LANNI, A.Le ROSEN

The preparation and properties of a modified gelatin (oxypolygelatin) as an oncotic substitute for serum albumin

Texas Rep.Biol.Med. 9, 235 (1951)

CAVAZZA, F., G.CATANZARITI

Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit einem neuen Plasmaersatzmittel

Minerva anest. 29, 402 (1963)

CZOK, G., K.TRAENKNER, G.SIEBERT, W.KIECKEBUSCH, K.LANG

Biochemische, physiologische und morphologische Untersuchungen über "modifizierte, flüssige Gelatine" (MFG) als Blutersatzmittel

Klin.Wschr. 37, 511 (1959)

DANIEL, W.J., S.D.MOHAMED, N.A.MATHESON

Treatment of mesenteric embolism with Dextran 40

Lancet I 1966, 567

EICHLER, J., G.STEPHAN

The effect of plasma substitutes on coagulation

Bibl.haemat. 33, 452 (1969)

FISCHER, M.

The effect of different plasma volume expanders (Rheomakrodex and Haemaccel) on the fibrinolytic system and some platelet functions

Bibl.haemat. 33, 457 (1969)

FROESCHLIN, W.

Schocktherapie mit Haemaccel, einem neuen
Plasmaexpander

Dtsch.med.Wschr. 16, 811 (1962)

GAUER, O.H., J.P.HENRY

Circulatory basis of fluid volume control

Physiol.Rev. 43, 423 (1963)

GOODYER, A.V.N., C.A.JAEGER

Renal response to nonshocking hemorrhage. Role of
autonomic nervous system and of the renal circulation

Amer.J.Physiol. 180, 69 (1955)

GRAF, H., S.RIEMANN, W.SPIELMANN, W.WAGNER

Therapeutische und serologische Erfahrungen mit
einem Plasmaexpander auf Polypeptidbasis (Haemaccel)

Münch.med.Wschr.105, 725 (1963)

GRUBER, U.F.

Blutersatz

Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 21 (1968)

GRUBER, U.F., J.SIEGERIST

Der Volumeneffekt verschiedener Plasmaersatzstoffe

Langenbecks Arch.klin.Chir. 301, 128 (1962)

HAVERS, L., I.v.BORGSTEDT, H.BREUER

Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit einem
neuen Plasmaexpander

Dtsch.med.Wschr. 87, 730 (1962)

HOGAN, J.J.

The intravenous use of colloidal (gelatin) solutions
in shock

J.amer.med.Assoc. 64, 721 (1915)

HORATZ, K., P. RITTMAYER

The clinical importance of plasma substitutes
Bibl. Haem. 33, 22 (1969)

KILIAN, H.

Haemaccel, ein neuer Expander, zugleich ein Beitrag zur Steuerung einer Infusion
Med. Klinik 58, 560 (1963)

KIEF, H.

Morphological findings following single or multiple administration of gelatin plasma substitutes
Bibl. haemat. 33, 367 (1969)

LISTER, J., Y. F. McNEILL, V. C. MARSHALL, L. F. PLZAK, F. I. DAGHER, F. D. MOORE

Transcapillary refilling after hemorrhage in normal man. Basal rates and volumes: Effect of norepinephrine
Ann. Surg. 158, 689 (1963)

LOMBARDO, T. A., S. EISENBERG, B. B. OLIVER, W. N. VIAR, E. E. EDDLEMAN jr., T. R. HARRISON

Effects of bleeding on electrolyte excretion and on glomerular filtration
Circulation 3, 260 (1951)

MAILLOUX, L., Ch. D. SWARTZ, R. CAPIZZO, K. E. KIM, G. ONESTI, O. RAMIREZ, A. N. BREST

Acute renal failure after administration of low-molecular-weight dextran
New Engl. J. Med. 277, 1113 (1967)

MERTZ, D.

Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Wirkung eines neuen Plasmaexpanders auf die Nierenhämodynamik und den Mechanismus der Harnkonzentrierung
Arzneimittelforschung 12, 489 (1963)

MOORE, F. D., K. H. OLESEN, J. D. McMURREY, H. V. PARKER, M. R. BALL, C. M. BOYDEN

The bodycell-mass and its supporting environment
Philadelphia-London: Saunders 1963

MOELLER, J., A.SYKODES

Die Verträglichkeit von Haemaccel unter besonderer
Berücksichtigung der Nierenfunktion

Dtsch.med.Wschr. 15, 726 (1962)

MORGAN, T.O., J.M.LITTLE, W.A.EVANS

Renal failure associates with low molecular weight
dextran infusion

Brit.med. II 1966, 737

MÜLLER, K.H.

Comparative studies on the influence of substitutes
on coagulation in vivo

Bibl.haemat. 33, 434 (1969)

MUSCHAWECK, R., W.BENOIT

Zur Pharmakologie von Haemaccel, einem neuen kolloida-
len Plasmaersatzmittel

Arzneimittelforschung 12, 380 (1962)

NETRAVISESH, V., L.W.WHITE

Effects of hemorrhage and transfusion on renal
circulation and sodium excretion in dogs

Amer.J.Physiol. 161, 442 (1950)

NIALL, J.F., J.C.DOYLE

Renal failure associated with dextran infusions.
Proceedings of III.International Congress of Nephro-
logy, Washington, D.C., 1966

NITSCHMANN, Hs., H.R.STOLL

Gelatin as starting material for the manufacture of
plasma substitutes preparations

Bibl.haemat. 33, 55 (1969)

PABST, K.

Urinausscheidung, PAH- und Insulinclearance nach
schneller Infusion beim wachen Hund.

Pflügers Arch.ges.Physiol. 270, 69 (1959)

PATTONO, R., G.MARCHIARO

Nostre esperienze con un nuovo plasmaexpander

Minerva aest. 29, 349 (1963)

PEARCE, J. W.

The effect of vagotomy and denervation of the carotid sinus on diuresis following plasma volume expansion
Canad. J. Biochem. 37, 81 (1959)

PREUNER, R.

Die Gefahren bei der Transfusion konservierten Blutes
Dtsch. Med. Wschr. 87, 678 (1962)

PRICE, H. L., S. DEUTSCH, B. E. MARSHALL, C. W. STEPHAN, M. G. BEHAR, G. R. NEUFELD

Hemodynamic and metabolic effects of hemorrhage in man; with particular reference to the splanchnic circulation

Circur. Res. 18, 469 (1966)

RITTMAYER, P.

Die Bedeutung von Plasmaersatzstoffen in der Klinik.
In: Horatz: Plasmaersatzpräparate auf Gelatinebasis
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 7, 1968

ROSSANO, C.

Ein Polypeptid-Polymerisat aus abgebauter Gelatine als neuer Plasmaexpander

Minerva anest. 29, 383 (1963)

SCHERER, F., K. H. WUNSCH

Klinische Erfahrungen mit einem neuen Plasmaexpander
Der Chirurg 8, 356 (1963)

SCHMIDT-THOMÉ, J., A. MAGER, H. H. SCHÖNE

Zur Chemie von Haemaccel, einem neuen Plasmaexpander
Arzneimittelforschung 12, 378 (1962)

SCHÖNE, H. H.

Chemistry and physicochemical characterization of gelatin plasma substitutes

Bibl. haemat. 33, 78 (1969)

SCHWARTZKOPFF, W.

Zur Wirkung von Dextran als Plasmaexpander

Z.klin.Med. 157, 156 (1962)

SCHWARTZKOPFF, W., E. WEIGMANN

Zum Verhalten von Dextran (Macrodex) im Organismus

Anesthesist 10, 116 (1961)

SCHWARTZKOPFF, W., H. RENSCH

Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von
physiolog. Kochsalzlösung und Dextran auf das Ver-
halten des Plasmavolumens

Chirurg 32, 293 (1961)

SCHWARTZKOPFF, W., K. R. van der HAEGEN, H. KOLM

Plasmaexpander und physiologische Kochsalzlösung
in der Infusionstherapie

Med. Welt (Stuttgart) 1962, 1891

SCHWARTZKOPFF, W., M. SEIDEL, G. KUNKEL, I. FALCK

Klinisch-experimentelle Untersuchungen über einen
Gelatine-Plasmaexpander unter Berücksichtigung der
Nierenhämodynamik bei Normo- und Hypovolämikern

Zeitschr. ges. experim. Med. 147, 202 (1968)

SCHWARTZKOPFF, W.

Studies on the distribution and excretion of Haemaccel
in man

Bibl. haemat. 33, 141 (1969)

SCHWICK, G., U. FREUND

Immunologische Untersuchungen mit Haemaccel

Dtsch. med. Wschr. 87, 737 (1962)

SCHWICK, H. G., K. HEIDE

Immunochemistry and Immunology of collagen and gelatin

Bibl. haemat. 33, 111 (1969)

SCHÜTTERLE, G., P. DIEKER, K. KNORPP

Plasma substitutes and the artificial kidney

Bibl. haemat. 33, 581 (1969)

SKILLMAN, J. J., H. K. AWWAD, F. D. MOORE

Plasma protein kinetics of the early transcapillary
refill after hemorrhage in man

Surgery 125, 983 (1967)

STARLING, E. H.

On the absorption of fluids from the connective
tissue spaces

J. Physiol. London 19, 312 (1896)

STEGEMANN, H.

Mikrobestimmungen von Hydroxyprolin mit Chloramin-T
und p-Dimethylaminobenzaldehyd

Hoppe-Seylers Z. physiol. Chemie 311, 541 (1958)

TOURTELOTTE, D., H. E. WILLIAMS

Acylated gelatins and their preparations

US Patent 2, 827 (1958)

WESSON jr. L. G., W. P. ANSLOW jr.

Effect of osmotic and mercurial diuresis on simultaneous
water diuresis

Amer. J. Physiol. 17, 255 (1952)

WOLLHEIM, E.

Bluttransfusion und Blutmenge

Bibl. haemat. 6, 73 (1957)

WOLLHEIM, E., K. W. SCHNEIDER

Das Blutvolumen nach Plasma- und Bluttransfusion

Dtsch. med. Wschr. 83, 1117 (1958)

Herrn Priv.Doiz.Dr.W.Schwartzkopff möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas und für die mir erwiesene Beratung und Unterstützung bei der Arbeit herzlich danken.

Frau Prof.I.Falck, Chefarzt des Städt. Bürgerhaus-Hospitals Berlin-Charlottenburg, danke ich insbesondere dafür, daß sie mir Gelegenheit zur Vornahme der erforderlichen Untersuchungen gegeben hat.

Der med.techn.Assistentin, Frau H.Brinkmann, möchte ich für ihre Mitarbeit bei der Durchführung der Untersuchungen danken.

Lebenslauf

=====

Ich, Nanna Ruth Kuhn, wurde am 21. September 1944 in Lindow/Mark als Tochter des jetzigen Vizepräsidenten des Bundesaufsichtsamtes für das Versicherungs- und Bausparwesen Ulrich Kuhn und seiner Ehefrau Ruth geborene Peisker geboren.

Ostern 1951 wurde ich in die Grundschule in Hamburg-Volksdorf eingeschult, die ich bis zum Abschluß der zweiten Klasse besuchte. Im April 1953 zog meine Familie nach Berlin. Hier besuchte ich zunächst die 11. Grundschule in Berlin-Lichterfelde und ab Ostern 1955 die Lilienthal-Schule, an der ich im März 1964 die Reifeprüfung bestand.

Zum Sommersemester 1964 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin. Im April 1965 legte ich hier das Vorphysikum und im September 1966 das Physikum ab. Im Wintersemester 1966/67 studierte ich an der Universität Innsbruck, im Sommersemester 1967 an der Universität Kiel.

Vom Wintersemester 1967/68 bis zum Sommersemester 1969 studierte ich wieder an der Freien Universität Berlin. Hier legte ich im Februar 1970 die ärztliche Prüfung ab.

Zur Zeit bin ich als Medizinalassistentin an der Universitätsklinik Heidelberg tätig.

